

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Алябьева Полина Викторовна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФЕНОТИПА ГОЛОВНАЯ  
БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Шнайдер Наталья Алексеевна

Красноярск – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                                                          | <b>4</b>  |
| <b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В КЛИНИКЕ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ</b>    | <b>16</b> |
| 1.1 Дефиниция, патогенез и диагностика головной боли напряжения.....                                                                                          | 16        |
| 1.2 Коморбидность головной боли напряжения и артериальной гипертонии.....                                                                                     | 26        |
| 1.3 Частота встречаемости фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония».....                                                                  | 29        |
| 1.4 Патогенез фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония».....                                                                              | 32        |
| <b>ГЛАВА 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>                                                                                                              | <b>39</b> |
| 2.1 Материалы исследования.....                                                                                                                               | 39        |
| 2.2 Общая характеристика объекта исследования.....                                                                                                            | 42        |
| 2.3 Методы исследования.....                                                                                                                                  | 44        |
| <b>ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ФЕНОТИПА «ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ».....</b>                      | <b>56</b> |
| 3.1 Исследование осведомленности неврологов и терапевтов о проблеме коморбидности головной боли напряжения и артериальной гипертонии.....                     | 56        |
| 3.2 Исследование клинической характеристики фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония».....                                                | 76        |
| 3.3 Исследование нейропсихологических особенностей пациентов с фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертония».....                            | 93        |
| 3.4 Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов системы NO-синтаз с развитием фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония»..... | 99        |
| 3.5 Разработка персонализированного подхода к ведению пациентов с фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертония».....                         | 114       |

|                                                                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.</b>                                                                                                   |            |
| <b>АССОЦИАТИВНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                      |            |
| <b>ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ NOS.....</b>                                                                                            | <b>119</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>                                                                                                                              | <b>126</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>                                                                                                                                  | <b>129</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>                                                                                                               | <b>131</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>                                                                                                | <b>132</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                                                       | <b>134</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>                                                                                                                              | <b>159</b> |
| Приложение А Анализ исследований частоты встречаемости головной боли напряжения.....                                                                | 159        |
| Приложение Б Анализ шкал и опросников для диагностики головной боли.....                                                                            | 161        |
| Приложение В Индексы и дневник для оценки течения головной боли.....                                                                                | 167        |
| Приложение Г Анализ исследований коморбидности головной боли напряжения и артериальной гипертонии.....                                              | 169        |
| Приложение Д Шкалы для нейропсихологического тестирования.....                                                                                      | 175        |
| Приложение Е Анкета для врачей «Клинический фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертония».....                                       | 180        |
| Приложение Ж Влияние лекарственных средств, применяемых для лечения головной боли напряжения и артериальной гипертонии, на компоненты фенотипа..... | 185        |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Проблема взаимосвязи головной боли и артериальной гипертонии (АГ) не теряет своей актуальности. В клинической практике неврологов коморбидность [15] головной боли и АГ – частое явление [26, 40]: от 50 % [103] до 93 % [18]. В среднем, 83–87 % [27, 46] пациентов с АГ предъявляют жалобы на головную боль, и у 28–35 % [25, 87, 155] пациентов с головной болью в анамнезе есть АГ. Причем, среди пациентов с головной болью напряжения (ГБН) частота встречаемости АГ выше (55–86 % [6, 28, 176]), чем среди пациентов с мигренью [2, 22]. Несмотря на наличие в последней редакции Международной классификации головных болей (МКГБ) третьего пересмотра (МКГБ–III, 2018) [14, 21, 23, 101] четких критериев постановки диагноза ГБН, понятие «гипертонической головной боли», по-прежнему, существует: врачи первичного звена здравоохранения допускают ошибки в дифференциальной диагностике ГБН и вторичных головных болей у пациентов с АГ [40], а сами пациенты с АГ часто ориентируются на наличие головной боли в качестве критерия оценки уровня своего артериального давления (АД) без применения тонометра [26]. Головная боль у пациентов с АГ является либо первичной (чаще ГБН, и тогда это патологическое состояние является коморбидным [15] для АГ, при этом имеет место клинический фенотип «ГБН + АГ»); либо вторичной (чаще лекарственно-индуцированной (ЛИГБ) в результате продолжительного злоупотребления обезболивающими и/или гипотензивными лекарственными средствами (ЛС) [32]; реже – головной болью, связанной с нарушением гомеостаза на фоне гипертонического криза [18]).

Взаимосвязь между ГБН и АГ может быть обусловлена общими экзогенными (триггерами) и эндогенными (генетическими) факторами [16], а также общими патофизиологическими механизмами [49, 119]. Однако, кумулятивная оценка вклада генетических предикторов (биомаркеров) и внешнесредовых предикторов (факторов окружающей среды, триггеров ГБН и АГ) нуждается в пересмотре.

Итак, разработка персонализированного подхода к прогнозированию риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» является актуальной проблемой в контексте активно развивающегося направления персонализированной медицины. Эта проблема соответствует одному из ключевых пунктов (20В) Стратегии научно-технологического развития нашей страны о «переходе к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения» (указ Президента Российской Федерации от 01 декабря 2016 г. № 642 (с изменениями на 15 марта 2021 г.) «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»).

**Степень разработанности темы.** Существует предположение, что нарушение равновесия между системами кровообращения головного мозга (артериальной и венозной) является одним из ключевых факторов, ведущих к развитию ГБН с ее последующей трансформацией в хроническую ГБН (ХГБН) [9, 37]. Длительный мышечный спазм, характерный для ГБН, нарушает отток венозной крови с возможным переполнением мозговых венозных синусов, что параллельно со спазмом сосудов твердой мозговой оболочки может стимулировать ядра V пары черепно-мозговых нервов (ЧМН) [4] через «тригемино-вазкулярный рефлекс» [3, 78]. Причиной флебогипертензии у пациентов с ГБН также является эндотелиальная дисфункция на фоне изменений в структуре сосудистых стенок мозговых и внемозговых вен [41]. Кроме того, среди пациентов с хронической головной болью частота встречаемости АГ статистически значимо выше, чем среди пациентов с эпизодической [26], за счет трансформации феномена «гипоалгезия, связанная с гипертонией» как при хронизации головной боли [119] (Coba P. et al., 2018), особенно при ГБН, в отличие от мигрени [25], так и при хронизации АГ [180]. Это подтверждает гипотезу о том, что развитие ГБН может быть основано, наряду с другими механизмами, на сосудистом механизме, и это позволяет, в свою очередь, выдвинуть гипотезу о том, что этот тип головной боли у пациентов с АГ связан с вазоконстрикцией и эндотелиальной дисфункцией.

Оксид азота (NO) – важное эндогенное соединение, участвующее не только в регуляции интракраниального и экстракраниального кровообращения, но и в передаче нервного импульса, ноцицептивной обработке и вазодилатации артерий [5, 7, 30, 86].

Синтез NO зависит от функциональной активности трех изоформ синтазы оксида азота (NOS): нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS), которые кодируются генами *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*, соответственно [89]. Кроме того, высказано предположение, что NO играет важную роль в развитии первичных головных болей [52, 147, 184].

Таким образом, NO и NOS, высоко вероятно, являются молекулами-кандидатами на роль связующих звеньев между ГБН и АГ. Поскольку синтез NO в организме человека регулируется выше перечисленными изоформами NOS, научный и клинический интерес сконцентрирован на поиске генетических биомаркеров изменения экспрессии и функциональной активности nNOS, iNOS и eNOS, ассоциированных с носительством аллелей риска однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*. Однако, результаты ранее проведенных одиночных ассоциативных генетических исследований фенотипа «ГБН + АГ» противоречивы [183] и выполнены в различных этнических группах, за исключением многонациональной популяции Российской Федерации.

В рамках настоящего исследования сформулирована гипотеза о том, что генетически-детерминированное нарушение синтеза NO, опосредованное носительством аллелей риска ОНВ генов *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*, является общим патогенетическим звеном фенотипа «ГБН + АГ».

Взаимосвязь генетической предрасположенности с влиянием негенетических экзо- и эндогенных факторов объясняет важность разработки персонализированного интегративного подхода к прогнозированию риска развития этого распространенного фенотипа в неврологической практике.

**Цель исследования:** установление клинико-генетических особенностей фенотипа головная боль напряжения и артериальная гипертензия и факторов риска его развития для совершенствования существующих подходов к профилактике, диагностике и диспансерному наблюдению пациентов с данным фенотипом с позиции персонализированной медицины.

**Задачи исследования:**

- 1) оценить уровень первичной диагностики и лечения клинического фенотипа «ГБН + АГ» в неврологической и терапевтической практике;
- 2) проанализировать особенности течения ГБН и АГ у взрослых пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ»;
- 3) исследовать роль психоэмоционального стресса как фактора риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ»;
- 4) изучить ассоциацию носительства аллелей и генотипов ОНВ rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1*, rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2*, rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* с развитием клинического фенотипа «ГБН + АГ» у взрослых пациентов с АГ, проживающих в условиях крупного промышленного города Сибирского федерального округа (СФО, г. Красноярск);
- 5) разработать персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» и внедрить его в практическое здравоохранение на региональном уровне.

**Научная новизна.** Впервые была изучена частота встречаемости клинического фенотипа «ГБН + АГ» у трудоспособных пациентов молодого и среднего возраста европейского происхождения, проживающих в условиях крупного промышленного города СФО (г. Красноярск). Впервые проведена комплексная оценка генетических и негенетических предикторов развития и характера течения клинического фенотипа «ГБН + АГ».

Была установлена прогностическая роль носительства минорной аллели T и гетерозиготного генотипа CT rs3782218, а также гетерозиготного генотипа GA rs7314935 гена *NOS1* как наиболее значимых генетических предикторов (биомаркеров) развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» в исследуемой

популяции. Было показано, что носительство изученных ОНВ генов *NOS2* (rs2297518, rs2779249) и *NOS3* (rs1799983) имеет наиболее значимую прогностическую роль в качестве генетических предикторов (биомаркеров) развития АГ, но не фенотипа «ГБН + АГ» в исследуемой популяции. Была установлена прогностическая роль тревоги как дополнительного предиктора развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» в исследуемой популяции.

Впервые разработан и научно обоснован персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития исследуемого распространенного клинического фенотипа «ГБН + АГ».

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Настоящая научная работа значительно расширила границы теоретических представлений отечественных и зарубежных исследователей о клиническом фенотипе «ГБН + АГ», позволив оценить сложность взаимодействия его компонентов, а также значение генетических и негенетических предикторов, показав важность широкого применения персонализированного подхода к диагностике и ведению таких пациентов.

Впервые проанализированы существующие подходы к диагностике и ведению клинического фенотипа «ГБН + АГ» в неврологической и терапевтической клинической практике на основании метода анкетирования специалистов. Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), акт внедрения от 11 сентября 2023 года.

Теоретически обоснованы и разработаны предложения по усовершенствованию оказания лечебно-диагностической помощи и проведения диспансерного наблюдения пациентов с АГ с позиции персонализированной медицины (в соответствии с приказом Минздрава России

от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»).

Впервые на региональном уровне в неврологическую и терапевтическую клиническую практику внедрены разработанные Шкала балльной оценки предикторов развития фенотипа «ГБН + АГ» и Персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» у пациентов с АГ молодого и среднего возраста. Результаты исследования используются в клинической работе неврологов, врачей общей врачебной практики, участковых терапевтов, кардиологов отделения общей врачебной практики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (акт внедрения от 14 сентября 2023 года); краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения (КГБУЗ) «Красноярская межрайонная больница № 2» (акт внедрения от 31 августа 2023 года); КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4» (акт внедрения от 30 августа 2023 года); КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5» (акт внедрения от 18 сентября 2023 года).

**Методология и методы исследования.** В работе использован комплексный подход с применением клинического, лабораторного, аналитического и статистического методов. Тип исследования: рандомизированное, открытое, наблюдательное, проспективное.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Низкая физическая активность, ожирение второй и третьей степени, эмоциональная лабильность и личностная тревожность являются ключевыми клиническими предикторами развития фенотипа «ГБН + АГ» у лиц молодого и среднего возраста.

2. Минорная аллель Т (ОШ = 22,18) и гетерозиготный генотип СТ (ОШ = 20,0) rs3782218, а также гетерозиготный генотип GA (ОШ = 3,47) rs7314935 гена *NOS1* являются ключевыми генетическими предикторами развития фенотипа «ГБН + АГ» у лиц молодого и среднего возраста европейского происхождения, проживающих в крупном промышленном городе СФО (г. Красноярск).

3. Минорная аллель А (ОШ = 8,43) и гетерозиготный генотип GA (ОШ = 8,17) rs2297518, минорная аллель А (ОШ=2,94) и гетерозиготный генотип СА (ОШ = 1,63) rs2779249 гена *NOS2*, а также минорная аллель Т (ОШ = 6,22) и гетерозиготный генотип GT (ОШ = 6,25) rs1799983 гена *NOS3* являются генетическими предикторами развития АГ, но не клинического фенотипа «ГБН + АГ» у лиц молодого и среднего возраста европейского происхождения, проживающих в крупном промышленном городе СФО (г. Красноярск).

**Степень достоверности и апробация результатов.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, выписка из протокола от 31.10.2020 года № 101/2020. О достоверности результатов работы свидетельствуют достаточный, рассчитанный согласно номограмме Альтмана, объем выборки (91 единица наблюдения), адекватные методы статистической обработки результатов исследования с помощью лицензионного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 22.0, StatSoft, USA) и MS Excel (версия: 14.0.7268.5000 (32-разрядная), MicroSoft, USA).

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования были представлены на VII Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрореабилитации», посвященной 90-летию профессора В. А. Руднева (11.12.2020, доклад «Коморбидность головной боли напряжения и артериальной гипертензии»); IX съезде терапевтов Забайкальского края (14.04.2021, доклад «Коморбидность головной боли напряжения и артериальной гипертензии»); V международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (22.04.2021, доклад «Роль оксида азота и NO-синтаз в патогенезе фенотипа головная боль напряжения и артериальная гипертензия»); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (23.04.2021, доклад «Клинический фенотип артериальная гипертензия и головная боль напряжения как актуальная междисциплинарная проблема»); Virtual Conference 17th International Conference on Neurology and Spine Disorders (SciTech

Central Neurology) 2021 (23.04.2021, постерный доклад «The role of Single-Nucleotide Variants of *NOS1*, *NOS2*, and *NOS3* Genes in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Tension-Type Headache»); 17 международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (05.06.2021, доклад «Методология диагностики головной боли напряжения у пациентов с артериальной гипертонией»); The 19th International Headache Congress (IHC) & 15th European Headache Federation Congress (08.09.2021, постерный доклад «The role of NO system in tension-type headache and arterial hypertension phenotype development»); Региональном конгрессе Российского кардиологического общества «Традиции и инновации в кардиологии», посвященном 85-летию профессора Шульмана В. А. (25.09.2021, доклад «Трудности ведения пациентов с клиническим фенотипом артериальная гипертония и головная боль напряжения (собственный опыт)»); XXVI Неделе здорового сердца (18.03.2022, доклад «Сложности ведения пациентов с клиническим фенотипом артериальная гипертензия и головная боль напряжения»); XX Юбилейной Всероссийской научно-образовательной конференции «Кардиоангиология – 2022 «От знаний к передовым технологиям», посвященной 80-летию КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (19.03.2022, доклад «Клинико-генетические предикторы фенотипа головная боль напряжения и артериальная гипертония»); XI Международном форуме по кардиологии и терапии (23.03.2022, доклад «Проблемы поздней диагностики клинического фенотипа артериальной гипертензии и головной боли напряжения»); IX Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (13.04.2022, доклад «Тревога как клинический предиктор фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония»); XIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2022» (14.04.2022, доклад «Взгляд врачей терапевтов и неврологов на проблему коморбидности артериальной гипертонии и головной боли напряжения»); Фестивале молодежной науки «Трамплин в науку – 2022» (12.05.2022, доклады «Тревога как коморбидное расстройство при фенотипе

головная боль напряжения и артериальная гипертония», «Анкетирование терапевтов и неврологов о проблеме коморбидности головной боли напряжения и артериальной гипертонии»); II всероссийской конференции с международным участием «Персонализированная психиатрия и неврология, посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, академика Российской академии наук В. В. Новицкого» (14.05.2022, доклад «Генетические биомаркеры системы оксида азота при головной боли напряженного типа у пациентов с артериальной гипертонией»); The 19th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine Psychosomatic medicine and multimorbidity in a pandemic (23.08.2022, доклад «Anxiety is a cause and effect of the syndrome of mutual aggravation of tension-type headache and arterial hypertension»); VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики» (28.10.2022, доклад «Анализ приверженности практикующих неврологов и терапевтов к выбору методов функциональной диагностики клинического фенотипа головная боль и артериальная гипертония»); Всероссийском конгрессе с международным участием «Нейронауки: интеграция теории и практики, посвященном 165-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева» (19.11.2022, доклад «Ассоциация однонуклеотидных вариантов rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* с фенотипом головная боль напряжения и артериальная гипертония у пациентов европейского происхождения в Сибири»); XIV международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (25.11.2022, доклад «Тревога как коморбидное расстройство при фенотипе головная боль напряжения и артериальная гипертония»); ежегодном конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ и выездного заседания Президиума правления Всероссийского общества неврологов (16.12.2022, доклад «Новые генетические биомаркеры фенотипа головная боль напряжения и артериальная гипертония»), XIX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2023: современное состояние проблемы» (23.03.2023, доклад «Сложности ведения пациентов с клиническим фенотипом артериальной гипертензии и головной боли

напряжения (собственный опыт)»), XIV Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2023» (13.04.2023, доклады «Новые биомаркеры артериальной гипертензии и фенотипа артериальная гипертензия и головная боль», «Нейропсихологические триггеры фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»); 88 Международной научной конференции студентов и молодых учёных «Молодёжная наука и современность» (21.04.2023, доклад «Генетические предикторы фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»); 96 Всероссийской научно-практической конференции студенческого научного общества с международным участием «Мечниковские чтения – 2023» (27.04.2023, доклад «Генетические маркеры системы NO-синтаз в развитии фенотипа «артериальная гипертензия и головная боль напряжения»); Фестивале молодежной науки «Трамплин в науку – 2023» (16.05.2023, доклады «Предикторы клинического фенотипа «артериальная гипертензия и головная боль напряжения», «Персонализированный алгоритм оценки риска развития фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»); Всероссийском конгрессе с международным участием «Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике» (26.05.2023, доклад «Новые генетические биомаркеры синдрома взаимного отягощения головная боль напряжения и артериальная гипертензия»); X съезде кардиологов СФО «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (07.09.2023, доклад «Синдром взаимного отягощения артериальной гипертензии и головной боли напряжения: генетические биомаркеры»); XXX Российском национальном конгрессе кардиологов (21.09.2023, доклад: «Новый подход к оценке генетического риска фенотипа артериальная гипертензия и головная боль напряжения»).

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ (К1-2) – 7, в высокорейтинговых зарубежных журналах (Q1-Q2), входящих в базы данных Scopus и Web of Science – 5.

Исследование поддержано внутривузовским грантом для поддержки исследований молодых ученых ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (приказ ректора от 12.07.2021 г. № 462 осн.). Руководитель гранта – П. В. Алябьева (Москалева).

Апробация диссертации состоялась 18.05.2023 г. на заседании проблемной комиссии «Нейронауки» (председатель – д. м. н., профессор С. В. Прокопенко, секретарь – к. м. н. М. В. Аброськина) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, а также 12.10.2023 г. на заседании проблемной комиссии «Фармакология, медицинская генетика, патофизиология» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева Минздрава России).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология (области исследования: п. 1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы», п. 10 «Соматоневрология», п. 15 «Неврология болевых синдромов»).

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 185 страницах печатного текста (без приложений – 158 страниц), состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы, семи приложений. Работа проиллюстрирована 30 таблицами, 10 рисунками, 2 клиническими примерами.

Библиография включает 194 источника современной литературы, в том числе 45 отечественных и 149 иностранных источников.

**Личный вклад автора.** Диссертационная работа является самостоятельно выполненным научным трудом по основному плану научно-исследовательской работы, номер государственной регистрации НИОКТР № 122030300108-6.

Личный вклад автора включает формирование гипотезы исследования, разработку дизайна и плана проведения работы; анализ отечественной и

зарубежной литературы по изучаемой теме; анализ медицинской документации. Автором лично выполнен сбор данных об объектах исследования с их последующей обработкой; первичный осмотр и динамическое наблюдение участников исследования (проведение полного диагностического обследования, включая анкетирование, клинический неврологический и терапевтический осмотр, антропометрию, молекулярно-генетическое тестирование). Автором самостоятельно разработана и проанализирована анкета для врачей по тематике исследования. На основании положений диссертации автором разработан персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития фенотипа «ГБН + АГ», сформулированы и обоснованы предложения для практического здравоохранения; написаны методические рекомендации для врачей.

*Автор выражает глубокую признательность и благодарность за всестороннюю помощь и поддержку научному руководителю – гл.н.с., заместителю руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», в.н.с. ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» – д. м. н., проф. Шнайдер Наталье Алексеевне, а также заведующему кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» – д. м. н., проф. Петровой Марине Михайловне – за консультативную и организационно-методическую помощь; заведующему лабораторией медицинской генетики и кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого – д. м. н., доценту Дмитренко Диане Викторовне и всем сотрудникам лаборатории и кафедры – за помощь в проведении молекулярно-генетического тестирования; заведующему отделением общей врачебной практики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого – к. м. н., доценту Каскаевой Дарье Сергеевне и всем сотрудникам отделения – за помощь в наборе пациентов.*

# **ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В КЛИНИКЕ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

## **1.1 Дефиниция, патогенез и диагностика головной боли напряжения**

Головная боль напряжения (ГБН) – это одна из наиболее распространенных в популяции форм первичной головной боли [40, 101]. ГБН имеет высокое социально-экономическое значение, так как ее наличие, особенно в случае хронического характера течения, оказывает существенное влияние на все стороны жизни человека: рабочий или учебный процесс, личную жизнь, бытовые вопросы. Наличие ГБН снижает качество жизни, ухудшая работоспособность и ограничивая жизнедеятельность [16].

В ходе расширения представлений о ГБН классификация ее форм прошла ряд изменений. При разработке МКГБ (МКГБ-I, 1989) [145] ГБН была разделена на эпизодическую (ЭГБН) и хроническую (ХГБН). А при втором пересмотре МКГБ (МКГБ-II, 2004) [146] было введено разделение эпизодических форм на подтипы: нечастый (с эпизодами головной боли менее одного раза в месяц) и частый (1–14 эпизодов в месяц). Вторым важным критерием оценки ГБН является наличие или отсутствие напряжения перикраниальных мышц.

Согласно МКГБ-III (2018), диагноз ГБН может быть установлен при выполнении следующих критериев [14, 21, 23, 101]:

А. Минимальное число эпизодов – 10 (частота эпизодов зависит от формы), удовлетворяющих критериям В-D.

В. Продолжительность эпизода головной боли от 30 минут до недели.

С. Соответствие хотя бы двум из следующих четырех характеристик: локализация – с двух сторон; характер – давящий, сжимающий (непульсирующий); интенсивность – от низкой до умеренной; состояние не ухудшается от привычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).

Д. Соответствие двум из следующих критериев:

для ЭГБН: головная боль не сопровождается тошнотой, тем более рвотой (возможно снижение аппетита), вовсе отсутствуют и есть только свето- или только звукобоязнь.

для ХГБН: головная боль может сопровождаться не более, чем одним симптом из трех: или свето-, или звукобоязнью, или легкой тошнотой; отсутствуют выраженная тошнота, тем более рвота.

Е. Несоответствие критериям других головных болей по МКГБ-III.

Частота встречаемости ГБН в популяции достаточно широко изучается. Однако, число эпидемиологических исследований ГБН гораздо меньше, чем эпидемиологических исследований мигрени, которая является второй по распространенности формой первичной головной боли [133]. В рамках настоящей работы были проанализированы доступные эпидемиологические исследования среди взрослого населения (старше 18 лет), посвященные изучению частоты встречаемости ГБН (Приложение А) [31].

В результате показано, что в Российской Федерации частота встречаемости ГБН составляет от 22,4 % [35] до 77,6 % [34] (в среднем – 52,4 % [31]). В работах европейских коллег размах показателей частоты встречаемости ГБН практически соответствует российским данным и варьирует от 13,5 % [129] до 86 % [175]. Однако, средний показатель частоты встречаемости ГБН в популяции стран Европейского региона ниже – 30,6 % и 33 % (с включением Российской Федерации и без включения Российской Федерации, соответственно) [31]. В азиатских странах средний показатель частоты встречаемости ГБН – еще ниже (28,4 %) [31], а вариабельность этого показателя достаточно велика – от 12,9 % [107] до 47,7 % [161]. Вариабельность минимального и максимального значений частоты встречаемости ГБН в регионе Америки составила от 26,9 % [127] до 66,2 % [87] (в среднем – 42,3 % [31]), а в регионе Африки – от 23,8 % [178] до 47,7 % [162] (в среднем – 34,5 % [31]).

Согласно результатам более раннего эпидемиологического исследования Sahler К. (2012), проведенного десять лет назад, показатели частоты встречаемости ГБН были ниже: в Америке – 30–31,5 %, в Азии – 18,5 %, в Европе – 53 %, на Среднем Востоке – 10,3 % и Африканских странах – 7 % [167]. Таким образом, в течение последнего десятилетия отмечается тенденция к существенному увеличению частоты встречаемости ГБН во всем мире [31].

Таким образом, в результате настоящего анализа отечественных и зарубежных исследований показано, что частота встречаемости ГБН в мире составляет около 30–32 %, при этом ХГБН диагностируется в среднем 4,5–5 % случаев [31], с большим размахом показателей по данным разных авторов – от 0,5–1 % [148] до трети всех случаев ГБН [33, 87]. Средняя частота встречаемости ЭГБН также вариабельна – от 10 % [160] до 85 % [176] (в среднем – 26,4 % [31]), при этом частый подтип встречается в 3–10 раз чаще согласно результатам работ, учитывавших подтип ЭГБН [35, 74, 76, 179]. Однако, это может быть связано с низкой обращаемостью за консультацией специалиста при редких эпизодах ГБН. Исследования, учитывавшие половозрастные характеристики [8, 149, 175], показали 1,5–2-х кратное превалирование ГБН среди женщин по сравнению с мужчинами аналогичного возраста [31]. Результаты обзора эпидемиологических исследований ГБН, проведенного в рамках настоящего исследования, позволили продемонстрировать размах частоты встречаемости ГБН в мире (Рисунок 1) [31].

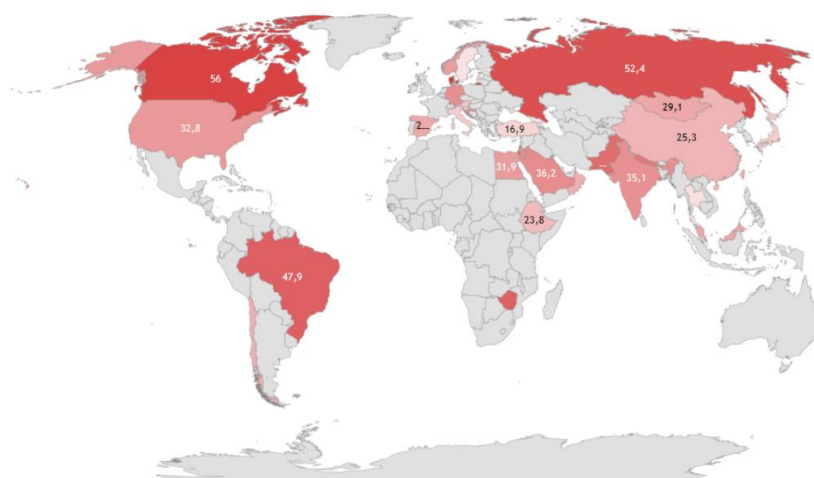


Рисунок 1 – Частота встречаемости ГБН среди взрослого населения в мире [31]

**Триггеры ГБН.** Известными триггерами ГБН являются стресс, тревога, депрессия, инсомния, чрезмерное употребление анальгетиков и низкая приверженность к профилактическому лечению головных болей [31].

*Стресс и тревожно-депрессивные расстройства.* Согласно проведенным опросам стресс является ведущим триггером ГБН для 65 % и 80 % жителей азиатских и европейских стран, соответственно [90]. Стрессовое воздействие с развитием на его фоне психоэмоциональных и психических расстройств (в частности, тревожно-депрессивных) связано с развитием ГБН по механизму «лимбического усиления болевого синдрома» («the limbically augmented pain syndrome»), описанного Rome Jr Н. Р. и Rome J. D. в 2000 г. [166, 169].

Показано, что пациенты, страдающие ГБН чаще подвержены риску развития тревоги и депрессии, чем лица без головной боли [93]. Song T. J. et al. (2016) продемонстрировали, что на фоне высокого уровня тревожности двукратно увеличивался риск развития частой ЭГБН (отношение шансов (ОШ) = 2,2; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,9), и четырехкратно – риск ХГБН – (ОШ = 4,0; 95 % ДИ 1,0–15,3) [51].

Кроме того, замечено, что тревожное и депрессивное расстройства ассоциированы не только с развитием самих эпизодов ГБН, но и оказывают существенное влияние на их частоту и тяжесть (при объективной оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)). Kikuchi H. et al. (2015) выявили, что воздействие кратковременных психологических факторов не только провоцирует развитие эпизода ГБН в течение последующих 3 часов, но и утяжеляет ее (ОШ = 1,32; 95 % ДИ: 1,07–1,64) [115].

Lampl C. et al. (2016) продемонстрировали повышение риска возникновения ГБН при наличии сопутствующего психоэмоционального нарушения в виде тревожного расстройства у женщин в 1,5 раза (ОШ = 1,5; 95 % ДИ: 1,1–2,1), а у мужчин в 2,5 раза (ОШ = 2,5; 95 % ДИ: 1,7–3,7). Статистически значимых ассоциаций риска возникновения ГБН с депрессивным расстройством авторами не найдено [104]. Однако, Palacios-Cena M. et al. (2008) обнаружили ассоциацию депрессивных расстройств, а не тревожных расстройств, с частотой эпизодов при

ХГБН [117]. Также эти авторы считают, что наличие депрессивных расстройств может приводить к снижению качества выполняемой работы и к значительному ограничению активного рабочего времени. Таким образом, по мнению авторов, расстройства тревожного спектра обуславливают взаимное влияние ряда характеристик качества жизни пациента и частоты эпизодов ГБН; а расстройства депрессивного спектра являются неотъемлемым звеном в снижении качества жизни таких людей [31, 117].

*Инсомния.* Различные нарушения сна, в том числе нарушения режима сон-бодрствование, могут являться как причиной (триггером), так и следствием, эпизодов ГБН [31, 187]. Так, в исследовании Sweileh H. G. et al. (2010) респонденты указали основными триггерами эпизода ГБН недостаток сна (75,4 %) практически в равной пропорции со стрессом (78,2 %) [85]. А согласно результатам исследования Odegard S. S. et al. (2010), пациенты с ГБН в три раза чаще имеют в анамнезе или предъявляют жалобы на тяжелые инсомнии по сравнению со здоровыми людьми, а пациенты с ХГБН – в 17 раз [64].

*Климатические и метеоусловия.* Климат и перемена метеоусловий являются известными триггерами ГБН. Было отмечено, что в «жарких» климатических зонах ГБН беспокоит людей чаще [31]. Так, Tai M. S. et al. (2019) вынесли климатические условия в качестве отдельного независимого триггера развития ГБН в тропических и средиземноморских регионах [90]. А в странах с экваториальным и тропическим климатом пациенты с ГБН отмечают, что пребывание на открытом солнце и воздействие прямого солнечного света являются и вовсе ведущими триггерами: 28 % респондентов исследования, проведенного в Бангладеше [159] и 48,5 % – в Малайзии [123]. В исследовании, проведенном в Таиланде, высокие цифры термометра на улице, а также воздействие прямого солнечного света были отнесены к десяти основным причинам развития эпизода ГБН [171]. К триггерам ГБН можно отнести и резко континентальный климат с его значительными перепадами температур [134] и внезапными погодными изменениями [31]; а также повышение относительной влажности воздуха [191], высокое [135] и низкое [191] атмосферное давление.

*Этнос и культура.* Кроме вышеперечисленных триггеров ГБН, этническая принадлежность пациентов с уникальным образом жизни (режим дня, привычки питания, особенности воспитания и другие) также может существенно влиять на частоту развития эпизодов ГБН [123, 188]. Так, например, в восточных странах с преимущественно патриархальным укладом отмечена более высокая частота встречаемости ГБН среди мужчин по сравнению с женщинами [75, 76].

Кроме того, ряд культурных особенностей жителей развитых стран [177] (такие как продолжительный рабочий день, гиподинамия, неумение переключаться и релаксировать, еда на ходу [167]) также ассоциированы с более высокой частотой встречаемости ГБН в популяции. Было замечено, что в сельской местности головные боли, в частности ГБН, беспокоят людей реже, чем в городе [31, 65].

**Патогенез ГБН.** Ранее патогенез ГБН, главным образом, объяснялся механизмами, которые индуцировались психогенными факторами, но исследования, проведенные уже после принятия МКГБ-I (1989) [145] и МКГБ-II (2004) [146], доказали нейробиологическую патогенетическую теорию возникновения ГБН [37], по крайней мере, в отношении частой ЭГБН и ХГБН. Так, исследования, которые легли в основу последнего пересмотра МКГБ-III (2018), демонстрируют, что патогенез ГБН значительно сложнее, чем считалось ранее, поэтому экспертами было принято решение считать ГБН гетерогенным феноменом с различными вариантами течения [101].

Наиболее признанными и лежащими в основе современного понимания проблемы патогенеза ГБН являются психогенная, сосудистая, миофасциальная, биохимическая и нейрогенная теории [3]. При этом, важно отметить, что все эти теории тесно связаны между собой, являясь скорее патогенетическими звеньями общей нейробиологической картины патогенеза ГБН [37, 39].

*Психогенная теория.* Психогенная теория относится к одной из первых классических теорий ГБН, подразумевающей воздействие стресса, как основного наиболее мощного триггера инициации патогенетического каскада. Согласно этой теории, хронический стресс непосредственно влияет на процесс хронизации ГБН.

Было показано, что при проведении лабораторного стресс-теста и в период после него у лиц с тревожно-депрессивными расстройствами выше риск развития эпизода частой ЭГБН. Кроме того, спазм и болезненность мускулатуры перикраниальной области, вызванные стрессовым фактором, повышают интенсивность головной боли. Вероятно, тревога и депрессия могут усугублять имеющуюся центральную сенситизацию боли у этих пациентов. Таким образом, стресс, тревожно-депрессивные расстройства и частота эпизодов ГБН имеют между собой двунаправленную связь [20, 39, 122].

*Сосудистая теория.* Сосудистая теория – это другая широко известная теория патогенеза ГБН. Нарушение равновесия между системами кровообращения головного мозга (артериальной и венозной) является одним из ключевых факторов, ведущих к развитию ГБН с ее последующей трансформацией в ХГБН [3, 9]. Длительный мышечный спазм, характерный для ГБН, нарушает отток венозной крови с возможным переполнением мозговых венозных синусов, что может стимулировать раздражение ядер V пары черепно-мозговых нервов (ЧМН) [4]. Причиной флебогипертензии у пациентов с ГБН также является эндотелиальная дисфункция на фоне изменений в структуре сосудистых стенок мозговых и внемозговых вен [41]. Постоянно высокое венозное давление непосредственно активирует эндотелиальные клетки, ведет к их лейкоцитарной инфильтрации с выделением провоспалительных цитокинов [44]. Так, Якубенко Ю. В. (2015) продемонстрировала снижение линейной скорости церебрального кровотока при ХГБН; что подтверждает наличие ауторегуляторных нарушений церебральных сосудов на фоне продолжительного дистресса в условиях мышечного спазма [45].

*Миофасциальная теория.* Для описания болезненного мышечного спазма перикраниальной группы мышц при ГБН были введены термины дисфункция перикраниальных мышц (ДПМ), а также шейный мышечно-тонический синдром (МТС) [24]. Мышечное напряжение не только усиливает интенсивность болевого эпизода, но и является полноценным патогенетическим звеном ГБН [24, 39],

однако вопрос, что в данном процессе первично, открыт до сих пор [152]. На сегодняшний день существует три основных теории.

Согласно теории «порочного круга», локальное снижение кровообращения ведет к дисфункции перикраниальной мускулатуры [24, 39]. Под действием стресса напряжение мышц переходит в мышечный спазм, сопровождающийся гипоксией, нарушением кислотно-щелочного баланса, выработкой воспалительных медиаторов, патологической стимуляцией ноцицепторов. Это не только формирует миогелезы (уплотнения мышечной ткани, триггерные точки), но и активирует «спящие» афферентные сенсорные нейроны задних рогов спинного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) [1]. В результате замыкается порочный круг, возникает стойкий болевой синдром, развивается ХГБН [24, 39].

Согласно теории «восходящей модели» развития ГБН сенситизация нейронов ЦНС происходит вследствие патологической периферической стимуляции, что снижает болевой порог мышечных уплотнений.

Согласно теории «нисходящей модели» развития ГБН процессы сенситизации первичны в ЦНС и сами ведут к формированию миогелезов, а не наоборот [138]. Периферическая сенситизация «восходящей» теории, по-видимому, является основой формирования ЭГБН [68], а центральная сенситизация «нисходящей» – ее хронизации [120].

*Биохимическая теория.* Биохимическая теория относится к новым теориям патогенеза ГБН и активно изучается отечественными и зарубежными исследователями. Было выявлено несколько типов нейротрансмитеров, играющих роль в активации болевых путей в ЦНС и влияющих на то, как головной мозг реагирует на стимуляцию боли. К таким нейромедиаторам относятся, в частности,

- ионы (калий [3], натрий [130, 170], кальций [118, 158], локальное и системное изменение концентрации которых ведет к повышению возбудимости нейронов и трансформации мышечной работы, что индуцирует ГБН);

- нейротрансмиттеры (серотонин [10, 11] и норадреналин [73], активирующие передачу нервного импульса в головном мозге и перикраниальных мышцах, что повышает интенсивность ГБН);
- провоспалительные цитокины (интерлейкин  $1\beta$  [153, 163, 168] и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [163], участвующие в процессах хронизации ГБН)
- оксид азота (NO), играющий значимую роль в ноцицепции перикраниальных мышц в патогенезе ГБН [39], а также участвующий в регуляции интра- и экстракраниального кровообращения [30], расслаблении гладкой мускулатуры и вазодилатации артерий [186], центральной регуляции АД [5, 7]. Его участие в патогенезе ГБН будет подробно представлено при описании патогенеза фенотипа «ГБН + АГ».

*Нейрогенная теория.* Аксоны нейронов ядер шва и голубого пятна регулируют работу тригемино-вазкулярной системы [96, 99, 136], проведение сенсорной информации и интенсивность мозгового кровотока [3]. Активация этих структур может вести к возникновению «тригемино-вазкулярного рефлекса» (резкий спазм сосудов твердой мозговой оболочки ведет к антидромной стимуляции чувствительных окончаний V пары ЧМН с последующей выработкой вазодилиатирующих веществ для компенсаторной нормализации тонуса сосудов), что можно считать стартом асептического нейрогенного воспаления [78].

Таким образом, все описанные выше теории являются самостоятельными, но тесно связанными между собой звеньями нейробиологической основы ГБН [37]. Суммарно современное представление о патогенезе ГБН построено на механизме центральной сенситизации. Стресс и позное напряжение приводят к мышечному перенапряжению перикраниальных мышц и, как следствие, изменяют ответ ноцицептивных нейронов тройничного нерва. Повышенная болевая афферентация приводит к нейропластическим изменениям в ЦНС, снижению эффективности антиноцицептивных механизмов и, в результате, к снижению порогов болевой чувствительности не только в перикраниальных мышцах, но и в других областях тела в ответ на стимуляцию разной модальности – механическую, температурную или электрическую (вторичная гипералгезия) [39].

**Диагностика головной боли напряжения.** При диагностике ГБН врачи могут сталкиваться с трудностями в связи с отсутствием на сегодняшний день конкретного алгоритма опроса и осмотра при дифференциальной диагностике первичных и вторичных головных болей [43]. В связи с тем, что диагноз ГБН является исключительно клиническим (то есть ставится на основании данных анамнеза и осмотра) [23, 29, 40] согласно МКГБ-III (2018) [21, 101], важно использовать в реальной клинической практике информативные и доступные методы количественной и качественной оценки болевого синдрома при ГБН.

В рамках диссертации были проанализированы доступные исследования, касающиеся вопросов диагностики головной боли в целом [77, 132], и ГБН, в частности [125, 151, 152, 189]. Для удобства сравнения и возможности последующего грамотного использования в реальной клинической практике изученные шкалы были структурированы и систематизированы в таблицах (Приложение Б) [43]. Сегодня используется большое количество разнообразных шкал, опросников и вопросников для диагностики головной боли и ГБН разными исследовательскими группами [77, 86, 132, 164]. Для дополнительной оценки мышечного напряжения у пациентов с ГБН используют шкалу выраженности напряжения перикраниальных мышц [125, 152], индекс нарушения работы шеи [189], шкалу оценки болей в области шеи [151].

Ранее показаны низкий уровень обращаемости пациентов за медицинской помощью к неврологу и высокая частота самолечения ГБН с последующим возникновением нежелательных реакций (НР) на прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или анальгетиков, то есть развитием вторичной ЛИГБ (около 65 %) [32]. В целом, при диагностике ГБН рекомендуется оценивать не только частоту и выраженность эпизодов, но и адекватность, эффективность и безопасность фармакотерапии [45]. С этой целью используются следующие шкалы (Приложения Б, В): Index HURT (Ответ на лечение головной боли) [173, 193], Index HIT-6 (Влияние головной боли) [48], Index HALT (Время, потерянное из-за головной боли) [172, 173], а также Лидский опросник зависимости) [98, 141].

## 1.2 Коморбидность головной боли напряжения и артериальной гипертензии

Боль при ГБН распространяется по голове по типу «обруча», «каска», «шлема», затрагивая лоб, области над глазами, за и над ушами (Рисунок 2). При этом задняя поверхность головы и шеи, особенно в случае наличия напряжения перикраниальной мускулатуры, является основным местом локализации боли у пациентов с ГБН, а наиболее часто боль локализуется в области затылка. Важно отметить, что боль в этом же месте беспокоит пациентов с АГ в моменты значительных подъемов АД. Эта особенность ведет к возникновению трудностей дифференциальной диагностики первичных и вторичных головных болей как для самих пациентов с АГ (зачастую имеющих два и более типов головных болей в различных временных отрезках), так для врачей, сталкивающихся с такими фенокопиями [16, 25, 28].

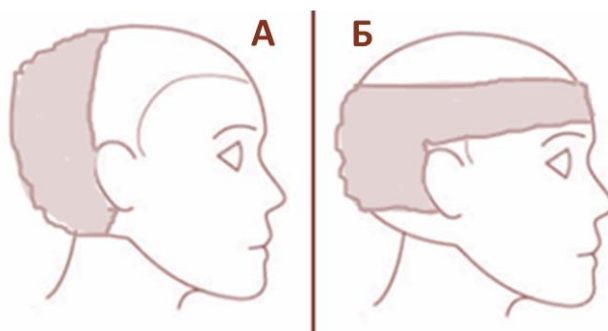


Рисунок 2 – Локализация боли при АГ (А) и ГБН (Б) [16]

Тем не менее, существует ряд объективных критериев, позволяющих провести грань между ними. Так, вторичная головная боль при АГ обычно пульсирующая, а боль при ГБН чаще носит давящий, сжимающий характер. Однако, важно учитывать совокупность всех критериев постановки диагноза ГБН, представленных выше в соответствии с МКГБ-III (2018) [21, 101], с учетом которых боль при ГБН может быть и пульсирующего характера, при одновременном соблюдении двух других критериев категории С [16].

Головная боль при резком повышении АД может сопровождаться звоном в ушах и головокружением. В то же время, при эпизоде ГБН также могут

наблюдаться похожие по ощущениям и описанию, в связи с чем трудно дифференцируемые для пациента, явления звукобоязни (при этом для соблюдения критериев важно отсутствия светобоязни), а при ХГБН – и легкой тошноты (при отсутствии свето- и звукобоязни). Ввиду схожести данных симптомов пациенты часто неверно интерпретируют свои ощущения, предъявляя «некорректные» жалобы, что может приводить к ошибкам первичной диагностики ГБН особенно в случаях лимита времени в рамках амбулаторного приема [16, 40].

Итак, головная боль при АГ по МКГБ-III (2018) относится к категории вторичных головных болей, а именно к «головным болям, связанным с нарушением гомеостаза» и может быть установлена только следующих двух случаях [16, 101]. Либо при резком и значительном повышении АД, то есть АГ с систолическим АД (САД) 180 мм рт. ст. и/или диастолическим АД (ДАД) 120 мм рт. ст. Либо в случае, когда доказана причинно-следственная связь повышения АД и эпизода головной боли, что определяется по факту возникновения головной боли в тесной временной связи с началом АГ и значительным усилением или уменьшением параллельно с обострением или улучшением в течении АГ.

Уделяют особое внимание острой гипертонической энцефалопатии, которая также может быть причиной вторичной головной боли. В данном случае повышение АД больше критических значений (САД – 180, ДАД – 120 мм рт. ст.) сопровождается не только головной болью, но и зрительными нарушениями (мушки, вспышки, туман перед глазами, вплоть до зрительных галлюцинаций), эпилептическими припадками, психомоторным возбуждением, изменением сознания. Для диагностики в анамнезе должно быть минимум два подобных эпизода. Отдельно в МКГБ-III (2018) [101] вынесено правило о возможной постановке диагноза вторичной головной боли при гипертонической энцефалопатии и при АД 160/100 мм рт. ст. в случае ее развития у ранее нормотензивных людей, если есть признаки ретинопатии и/или отека мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16].

Головная боль на фоне высоких цифр АД может быть не только вторичной, связанной с нарушением гомеостаза, но и первичной, причем, более ярко

выраженной по интенсивности, чем вне повышения АД. Такая первичная головная боль может сопровождаться псевдогипертоническим кризом, то есть дополнительным подъемом АД в ответ на болевое раздражение [16, 42].

Подъем АД менее критических цифр в большинстве случаев не ощущается пациентом. Как правило, легкая (140–159/90–99 мм рт. ст.) или умеренная (160–179/100–109 мм рт. ст.) хроническая АГ не вызывает вторичную головную боль. Возможно, умеренное повышение АД является предрасполагающим фактором развития головной боли, но не ее основной причиной. До настоящего времени этот вопрос окончательно не изучен. Несомненно, возникновение головной боли и умеренное повышение АД взаимосвязаны, но первичной в данном случае является ГБН, в ответ на развитие которой может повышаться АД [16, 101].

В реальной клинической практике к неврологам и терапевтам часто обращаются гипертензивные пациенты с жалобами на головную боль (Рисунок 3), наиболее частой причиной которой, особенно на амбулаторном приеме, на самом деле, является клинический фенотип «ГБН + АГ» [16, 26].

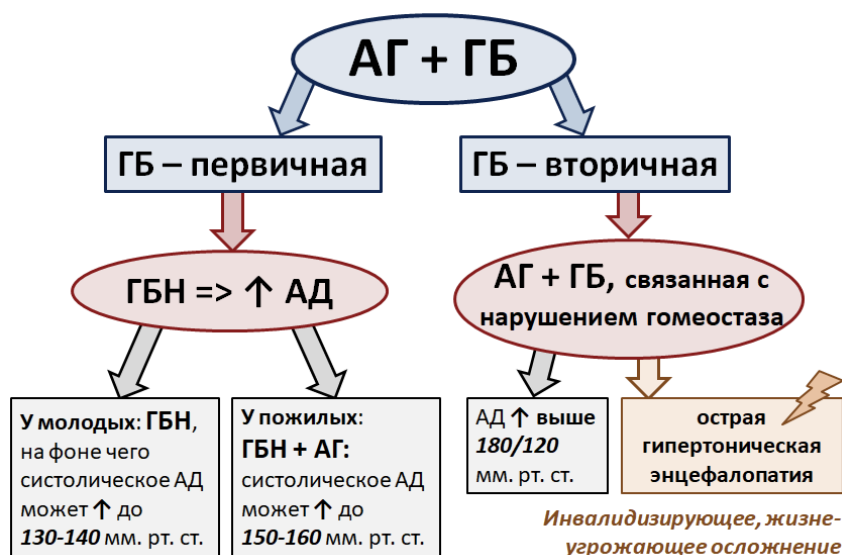


Рисунок 3 – Фенотип «ГБН + АГ» [16]

Примечание: ГБ – головная боль

### 1.3 Частота встречаемости фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»

Несмотря на рост количества работ, изучающих коморбидность ГБН и АГ, вопрос частоты встречаемости фенотипа «ГБН + АГ» изучен недостаточно. В рамках настоящего исследования проанализированы и ранжированы, с учетом методологии и дизайна, доступные эпидемиологические исследования данного фенотипа (Приложение Г) [42].

*Исследования частоты встречаемости фенотипа «ГБН + АГ».* Найдено 15 отечественных и зарубежных работ [42], изучающих частоту коморбидности ГБН и АГ (Приложение Г, Таблица Г1). Для анализа они были распределены на три группы, в соответствии с методологическим подходом к включению участников в исследование:

- 1) популяционные скрининги [79, 105];
- 2) исследования частоты встречаемости АГ у пациентов с головной болью [95, 100, 109, 155, 176] (то есть работы, выполненные на базе неврологических отделений и кабинетов головной боли);
- 3) исследования частоты встречаемости головной боли у пациентов с АГ [6, 18, 26, 27, 46, 67, 102, 103] (то есть работы, выполненные на базе терапевтических, кардиологических отделений, и кабинетов семейных врачей, поликлиник).

Проанализировано 2 популяционных исследования, проведенных в Италии [105] и в Китае [79] с участием 5288 респондентов, не наблюдавшихся ранее у невролога и кардиолога; средний возраст участников составил 43,38 лет [42]. Частоты встречаемости повышенного АД и головной боли в исследуемых популяциях составили в среднем 23,1 % (1224 человека) и 23 % (1220 человек), соответственно [42]. При этом взаимосвязи между этими состояниями не было [79, 105], что можно объяснить принципом формирования случайных выборок в рамках популяционных скринингов. Кроме того, такой дизайн подразумевает большой объем участников, что снижает объективность оценки головной боли с

учетом применения методов самоанкетирования. А также ограничивает процент вовлечения специалиста для динамического наблюдения при оценке показателей АД. Таким образом, при детальном анализе отсутствие связи лишь подтверждает существование фенотипа «ГБН + АГ». Действительно, было показано, что прямой причинно-следственной связи в данном случае нет, то есть наличие головной боли, в частности ГБН, не приводит к возникновению АГ, а наличие высоких цифр АД – не причина возникновения первичных головных болей, в частности ГБН [42]. В тоже время, одновременное наличие этих нозологий, представляющее собой клинический фенотип «ГБН + АГ» (синдром перекреста или синдром взаимного отягощения [15]), встречается довольно часто, что подтверждают исследования второй и третьей группы с более жесткими критериями отбора участников.

Вторая группа проанализированных исследований включала в общей сложности 3566 пациентов с первичными головными болями, средний возраст составил 39,38 лет [42]. Частота встречаемости АГ среди всех участников составила в среднем 30,7 % [33], с размахом от 8,4 % [109] до 47,2 % [100] в различных выборках [42]; среди пациентов с ГБН – в среднем 48,4 %, с размахом от 6,6 % [109] до 86,7 % [155], среди пациентов с мигренью – в среднем 26,1 % [42], с размахом от 7,3 % [109] до 39,9 % [155]. Таким образом, частота встречаемости АГ среди пациентов с ГБН была в 1,9 раза выше, чем среди пациентов с мигренью [42].

Третья группа проанализированных исследований включала в общей сложности 2997 пациентов с АГ, средний возраст составил 52,36 лет [42]. Частота встречаемости головной боли среди всех участников составила 53,7 % [42], с размахом от 8,7 % [26] до 87 % [18] в различных выборках; частота встречаемости ГБН – 59,2 % [42], с размахом от 33,4 % [26] до 85,0% [6]; частота встречаемости мигрени – 40,8 % [42], с размахом от 15 % [6] до 66,6 % [26]. Таким образом, среди пациентов с АГ частота встречаемости ГБН была в 1,45 раза выше, чем мигрени [42]. Большинство исследований [18, 27, 95, 100, 155, 176] продемонстрировали, соответственно, превалирование фенотипа «ГБН + АГ»

[25, 28] над фенотипом «мигрень + АГ» [2, 22] по частоте встречаемости. Единичные работы, показавшие одинаковую частоту [109] или доминирование мигрени [26], проводились среди лиц более молодого возраста [42].

*Исследования особенностей течения фенотипа «ГБН + АГ».* В 10 из рассматриваемых научных работ (Приложение Г, Таблица Г2) помимо эпидемиологических показателей оценивались особенности течения АГ и головной боли и их взаимное влияние.

Так, исследования были ранжированы на 4 подгруппы:

- изучение взаимосвязи между степенью тяжести АГ и головной болью (3 исследования) [67, 102, 103];

- изучение взаимосвязи между профилем АД (по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД)) и головной болью (4 исследования) [18, 26, 67, 102];

- изучение взаимосвязи между длительностью анамнеза АГ и развитием головной боли (5 исследований) [18, 26, 54, 70, 71];

- изучение взаимосвязи между длительностью анамнеза ГБН и развитием АГ (2 исследования) [109, 155].

Суммарно в первую подгруппу исследований (изучение взаимосвязи между степенью тяжести АГ и головной болью) было включено 1989 пациентов с АГ, не было найдено статистически значимой прямой корреляционной связи между головной болью и повышением АД у пациентов с АГ легкой (первой) и средней (второй) степени тяжести.

В исследованиях второй подгруппы (изучение взаимосвязи между профилем СМАД и головной болью) было включено в общей сложности 359 пациентов с АГ, и, по аналогии с результатами работ предыдущей подгруппы, не найдено статистически значимой взаимосвязи между суточными колебаниями АД и эпизодами головной боли. Показатели СМАД, записанные в разное время относительно эпизода ГБН, не отличались между собой. Кроме того, максимальные значения АД отмечались в периоды и без головной боли.

Наибольший охват получен в исследованиях третьей подгруппы: взаимосвязь между продолжительностью анамнеза АГ и развитием головной боли изучена у 28650 пациентов с АГ. Однако, заключения разных исследовательских групп оказались противоречивы, что можно объяснить разнообразными дизайнами проведения исследований, в частности учетом различной продолжительности анамнеза АГ. Так, исследования [26, 54, 70, 71], включавшие молодых пациентов и подростков, а также случаи первичной диагностики АГ, продемонстрировали феномен «гипоалгезия, связанной с гипертонией» [92], то есть предохранительную функцию АГ от возникновения головной боли. Таким образом, в случаях, когда АГ еще не имеет хронического течения, она выступает в качестве защитного механизма от болевых эпизодов, и только с течением времени при хронизации как АГ [180], так и головной боли [119], этот процесс начинает носить обратный характер.

Четвертая подгруппа (взаимосвязь между продолжительностью анамнеза ГБН и развитием АГ), включавшая 2 исследования среди 2969 пациентов с головной болью, продемонстрировала большую частоту встречаемости АГ среди пациентов с ХГБН по сравнению с ее дебютом и эпизодическими формами [42].

#### **1.4 Патогенез фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония»**

Первые попытки изучения головной боли у пациентов с АГ принадлежат Janeway Т. С. (1913), описавшему «гипертоническую» головную боль [121]. В 1953 г. [174] и 1976 г. [66] появились первые психосоматические обоснования развития эпизодов головной боли у пациентов с АГ при умеренном повышении АД. Первая систематизация исследований, изучающих вопросы головной боли при АГ, проведена Bensenor I. M. (2003) [69].

В период разработки МКГБ первого и второго пересмотра (МКГБ-I, 1989 [145] и МКГБ-II, 2004 [146]) была объяснена природа возникновения головной боли при высоких цифрах АД. Так, по теории Gupta V. K. (2006) в развитии

головной боли при АГ большое значение имеет внутриглазное давление. Высокая перфузия сосудистой оболочки глаза механически стимулирует корнеосклеральные барорецепторы первой (глазничной) ветви V пары ЧМН, провоцируя болезненную пульсацию в голове [16, 97].

Попытки изучения головной боли при повышении АД в пределах умеренных значений привели к открытию феномена «гипоалгезии, связанной с гипертонией» [92], согласно которому АГ 1 и 2 степени оказывает протективное действие на развитие головной боли, у пациентов с ГБН, но не мигренью [22, 70].

Последующее изучение показало необходимость учета не только степени повышения АД, но и продолжительности анамнеза как головной боли (de la Coba P. et al. (2018) [119]), так и АГ (Sacco M. et al. (2013) [180]), с учетом ослабления защитного механизма в процессе их хронизации. Как известно, активация первого нейрона барорефлекса в дорсальных ядрах X пары ЧМН обеспечивает парасимпатическое снижение АД [80]. Соответственно, обратный процесс (трансформация защитного механизма) включается при снижении чувствительности барорецепторов и нарушении функциональной активности нисходящих антиноцицептивных систем, а также недостаточности норадренергических влияний в ноцицептивных системах [16, 72, 185]. Tsai C. Y. et al. (2018) показали в эксперименте на мышах, что АД снижается при интратекальном введении ноцицептина, вероятно, именно за счет торможения симпатической отдела и ответной активации парасимпатического [49].

Общими патогенетическими звеньями ГБН и АГ являются нарушение функционирования клеток сосудистой стенки, несостоятельная регуляция равновесия парасимпатического и симпатического отделов вегетативной и сердечно-сосудистой систем (ССС), включение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [39]. Эндотелиальная дисфункция – это, вероятно, один из главных механизмов патогенеза фенотипа «ГБН + АГ» [41].

NO – это сигнальная молекула с ауто- и паракринным функционалом, играющая ведущую роль в регуляции работы ССС и в процессе передачи нервного импульса [5, 7, 30, 86]. Высказана гипотеза, что NO, высоко вероятно,

является молекулой-кандидатом на роль связующего патогенетического звена фенотипа «ГБН + АГ» [39, 183].

Мозг и система кровообращения наиболее уязвимы для окислительного и нитрозативного стресса [131, 190]. NO является активной радикальной формой как кислорода, так и азота [7]. Продукты метаболизма NO токсичны, так как участвуют в цепной свободнорадикальной реакции, повреждая органические ткани. Цепная реакция – это одна из основных причин, почему свободные радикалы могут вызывать повреждения далеко от места их образования [183].

*Участие NO в патогенезе ГБН.* NO играет важную роль в развитии первичных головных болей [184], в частности ГБН [52, 147]. ГБН индуцируется внутривенным введением гистамина, высвобождающего NO из эндотелия сосудов, и тринитрата глицерина (экзогенного донора NO) [183]. Высвобождение NO из кровеносных сосудов, периваскулярных нервных окончаний или из ткани мозга является пусковым механизмом для спонтанной головной боли [184].

При оценке вариации активности пути L-аргинин / NO и уровней циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) тромбоцитов у пациентов, страдающих ХГБН, было показано снижение агрегационной способности тромбоцитов, сопровождавшееся увеличением продукции NO и цГМФ. Можно предположить, что повышенная активность NOS, проявляющаяся в тромбоцитах пациентов с ГБН, отражает аналогичную центральную активацию NOS. Увеличение активности NOS, по-видимому, связано с гипосеротонинергическим статусом, особенно у пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, и это может способствовать центральной сенситизации боли у пациентов с ГБН [126].

*Участие NO в патогенезе артериальной гипертензии.* Эндотелиальная дисфункция, лежащая в основе развития АГ, характеризуется снижением биодоступности NO [106]. В большей степени при АГ наблюдается разобщение eNOS. Тетрагидробиоптерин (BH<sub>4</sub>) является ключевым кофактором, ответственным за нормальный перенос электронов от редуктазного домена одного мономера eNOS к оксигеназному домену другого мономера с образованием NO. При его дефиците eNOS производит токсичный супероксид-анион, то есть

запускает окислительный стресс в сосудах [128], что было показано и на животной модели, и в клинических испытаниях [183].

Существует три основных механизма NO-зависимого спазма сосудов (снижение NO-зависимой вазодилатации резистентных артерий) у пациентов с АГ: 1) сниженный синтез NO эндотелиальными клетками из-за нарушения пути передачи сигнала и/или снижения активности NOS, 2) ускоренная деградация NO в стенке сосуда и 3) структурные нарушения в стенке сосуда [88]. NO оказывает вазодилатирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки и подавляет агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов [39, 183].

Повышенный биосинтез NO усиливает ангиогенез, а при сниженном уровне NO (например, в животных моделях, нокаутированных по eNOS) ангиогенез нарушен, развивается микрососудистое обеднение [108]. Недавние исследования подтвердили, что путь превращения L-аргинина в NO нарушен не только у лиц с АГ, но и у лиц с нормотензией с анамнезом по эссенциальной гипертензии [111].

*Модуляторы NO и NO-синтаз в лечении фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия».* Ventura-Martínez R. et al. (2004) пришли к выводу, что антиноцицептивный эффект индометацина включает, по крайней мере частично, NO-циклический путь цГМФ на периферическом уровне [154]. Позже, также была показана роль NO в антиноцицептивном эффекте других ЛС, используемых для лечения ГБН [39, 183].

Интересно, что многие гипотензивные препараты [150] разрешают проблему эндотелиальной дисфункции, повышая биологическую активность биодоступность NO [39, 94, 156]. Ангиогенные факторы роста (фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов) активируют работу NOS, так как требуют NO для своей работы. Это происходит посредством эффекторных молекул и их воздействия на рецепторы РААС. Так, например, брадикинин и ангиотензин II индуцируют ангиогенез [108].

На основании этого исследуются и разрабатываются новые схемы лечения, направленные на систему NO, включая доноры NO и стимуляторы NOS [94].

Еще в 1996 г. Preik M. et al. (1996) показали эффективность доноров NO (тринитрата глицерина, динитрата изосорбида и нитропруссиды натрия), а также заметили, что она зависит не от класса ЛС, а от степени тяжести АГ [110]. Эти данные ложатся в основу современных исследований. Rajapakse N. W. et al. (2019) предположили, что снижение биодоступности NO вносит существенный вклад в развитие резистентной АГ и ее коморбидности. А значит, доноры NO могут оказаться эффективны в этой когорте пациентов [112], так как положительно воздействуют на эндотелий сосудов [140], что, по-видимому, зависит и от ингибирования РААС [139]. В последние годы предложен новый класс ЛС, модулирующих NOS и биосинтез NO как для лечения ГБН, так и АГ [183], то есть потенциально перспективные в лечении фенотипа «ГБН + АГ» [192]. Хотя эти ЛС еще не зарегистрированы в Российской Федерации [39].

Итак, в патогенезе фенотипа «ГБН + АГ» ведущими механизмами являются биохимический, сосудистый и мышечно-тонический. В тоже время, по мере роста экспериментальных и клинических исследований расширяется наше понимание роли NO и NOS, как одних из ключевых молекул в патогенезе как ГБН, так и АГ, а также в реализации негативного влияния ведущего внешне-средового триггера этих нозологий – стресса и связанных с ним нейропсихологических расстройств (тревоги и депрессии, Рисунок 4) [39, 89, 183].

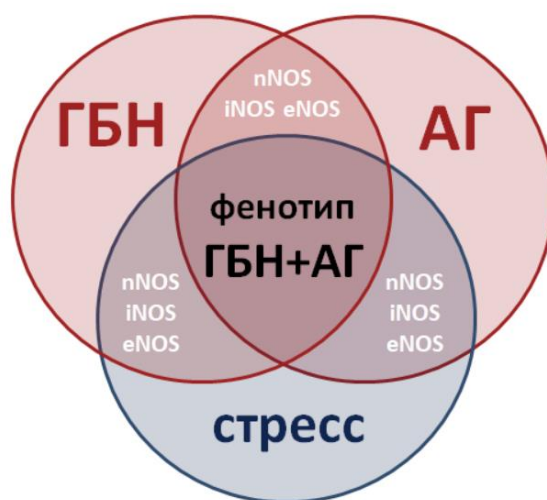


Рисунок 4 – Сходства патогенеза ГБН и АГ и нерешенные вопросы роли NO и NOS, как ключевых молекул патогенеза фенотипа «ГБН + АГ» [183]

Генетически-детерминированное нарушение синтеза NO в последние годы рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов развития «ГБН + АГ». Были проанализированы [182, 183] ассоциативные генетические и полногеномные исследования аллелей риска ОНВ генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*, кодирующих pNOS, iNOS и eNOS, соответственно, с развитием АГ [53, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 82, 83, 113, 143, 144, 165, 181] и первичной головной боли [47, 50, 55, 57, 81, 84, 114, 116, 124, 157, 194], среди которых преобладали работы, проведенные среди пациентов с мигренью и кластерной головной болью [182]. Несмотря на наличие общего патогенетического звена в развитии ГБН и АГ в виде изменений в системе синтеза NO, пока не найдено исследований генетических биомаркеров системы NOS с развитием клинического фенотипа «ГБН + АГ». Тем не менее, проведенный в рамках настоящего диссертационного исследования обзор позволил выделить перспективные генетические биомаркеры развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» (Рисунок 5) [183] у лиц европейского происхождения: ген *NOS1* – rs3782218 [144], rs7314935 [144]; ген *NOS2* – rs2297518 [113, 114, 116, 143, 165], rs2779249 [113, 114, 116, 143, 165], rs1800482 [181]; ген *NOS3* – rs1799983 [47, 50, 53, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 82, 83, 84, 116, 124, 157], rs2070744 [50, 53, 55, 57, 58, 59, 63, 81, 82, 83, 84, 116, 194].

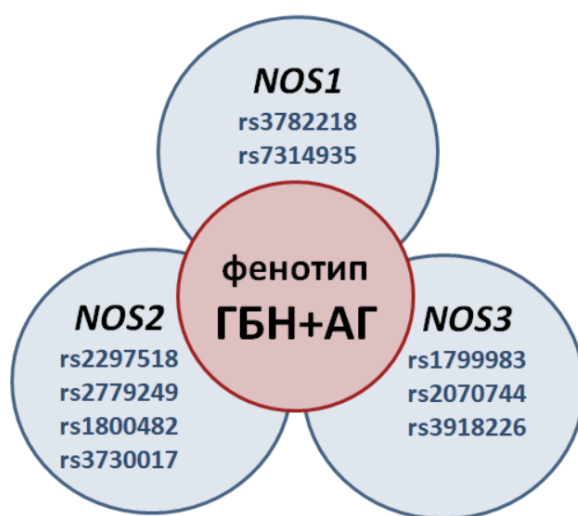


Рисунок 5 – ОНВ генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*,  
как потенциальные генетические предикторы фенотипа «ГБН + АГ» [183]

Таким образом, рассматриваемая проблема коморбидности (синдрома взаимного отягощения) – клинического фенотипа «ГБН + АГ» – является актуальной, но недостаточно изученной в современной неврологии и терапии. Остаются нерешенными вопросы персонализированных подходов к прогнозированию риска развития фенотипа «ГБН + АГ» и его неблагоприятного течения. Все вышеизложенное побудило к планированию и проведению настоящего исследования.

## ГЛАВА 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

Исследование проводилось в период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. на базе Центра коллективного пользования (ЦКП) «Молекулярные и клеточные технологии» (руководитель – к. б. н., доцент Е. А. Пожиленкова), кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор М. М. Петрова) и отделения общей врачебной практики (руководитель отделения – к. м. н., доцент Д. С. Каскаева) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор – д. м. н., профессор А. В. Протопопов), а также, в рамках договора о научном сотрудничестве, на базе Института персонализированной психиатрии и неврологии (научный руководитель – д. м. н., гл. н. с. Р. Ф. Насырова) ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева Минздрава России (директор – д. м. н., профессор Н. Г. Незнанов).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола от 31.10.2020 № 101/2020).

Исследование поддержано внутривузовским грантом для поддержки исследований молодых ученых ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (приказ ректора от 12.07.2021 № 462 осн.). Руководитель гранта – П. В. Алябьева (Москалева).

Объект исследования – клинический фенотип «ГБН + АГ».

Предмет исследования – клинические и генетические предикторы развития фенотипа «ГБН + АГ».

Единица наблюдения – пациенты, страдающие артериальной гипертонией (гипертонической болезнью).

### **Общие критерии включения в исследование:**

- 1) лица среднего (от 45 до 65 лет) возраста;
- 2) жители г. Красноярска;
- 3) выполнение требований протокола исследования;
- 4) подписанное информированное согласие участника исследования.

### **Общие критерии исключения из исследования:**

- 1) коморбидные заболевания: сахарный диабет, хроническая болезнь почек;
- 2) возраст моложе 45 лет и старше 65 лет;
- 3) жители других регионов Красноярского края и СФО;
- 4) низкий комплаенс (отказ выполнять настоящий протокол исследования);
- 5) отказ от подписания информированного согласия участника исследования.

*Критерии включения в основную группу (фенотип «ГБН + АГ»)* подтвержденные клинические диагнозы (по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)): гипертоническая болезнь 1–2 степени, I–III стадии (I10) и ГБН (G44.2).

*Критерия исключения из основной группы:* симптоматическая АГ; пациенты без головной боли или с другими типами головной боли.

*Критерии включения в сопоставимую группу (АГ):* подтвержденный клинический диагноз – гипертоническая болезнь 1-2 степени, I-III стадии (I10); пациенты без головной боли.

*Критерии исключения из сопоставимой группы:* симптоматическая АГ; ГБН или другой тип головной боли.

*Критерии включения в контрольную группу:* пациенты без АГ и без головной боли.

*Критерии исключения из контрольной группы:* эссенциальная или симптоматическая АГ; пациенты с ГБН или с другими типами головной боли;

Гипотеза исследования заключалась в том, что генетически-детерминированное нарушение синтеза NO, опосредованное носительством аллелей риска ОНВ генов *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*, является общим механизмом патогенеза фенотипа «ГБН + АГ».

Дизайн исследования: работа проводилась в три этапа, согласно утвержденному дизайну исследования (Рисунок 6):

1 этап – проспективный скрининг ГБН у пациентов с АГ, находящихся на диспансерном наблюдении у невролога и участкового терапевта (и/или кардиолога) отделения общей врачебной практики:

- первый визит – скрининг ГБН (нечастая эпизодическая, частая эпизодическая, хроническая) у всех больных с АГ, обратившихся на консультацию к участковому терапевту или врачу-кардиологу в период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г.;

- второй визит – наблюдение пациентов с выявленным клиническим фенотипом «ГБН + АГ» через 1 месяц от первичной точки; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

2 этап – набор материала исследования из числа собственных консультаций пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» за период 2020-2022 гг.; формирование групп исследования (основной, сопоставимой и контрольной); анкетирование пациентов с использованием валидных шкал и опросников; проведение СМАД (по показаниям); подписание информированного добровольного согласия на проведение молекулярно-генетического исследования; забор образцов крови на молекулярно-генетическое исследование; проведение молекулярно-генетического тестирования.

Данные опроса и осмотра вносились в «Индивидуальную карту пациента», разработанную в соответствии с задачами настоящего исследования. При составлении разделов карты учитывались результаты нейропсихологического тестирования и молекулярно-генетического тестирования, использован прием сквозной нумерации.

3 этап – статистическая обработка полученных результатов, разработка шкалы балльной оценки предикторов фенотипа «ГБН + АГ» и персонализированного алгоритма прогнозирования риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ»



Рисунок 6 – Дизайн исследования

Молекулярно-генетические исследования проводились в Лаборатории медицинской генетики (руководитель – д. м. н., доцент Д. В. Дмитренко) на базе ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии» (руководитель – к. б. н., доцент Е. А. Пожиленкова) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор – д. м. н., профессор А. В. Протопопов).

## 2.2 Общая характеристика объекта исследования

Для выполнения цели исследования и решения поставленных задач нами была обследована популяция взрослых жителей Советского района города Красноярска (крупного промышленного города Сибири), прикрепленного на медицинское обслуживание к отделению общей врачебной практики (руководитель отделения – к. м. н., доцент Д. С. Каскаева) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Общий объем

прикрепленного населения на 1 января 2021 г. составил 4474 человека в возрасте от 18 до 85 лет. Медиана возраста составила 24,0 (21,0; 29,0) лет. Распределение общей выборки по полу и возрасту было следующим: 1368 мужчин (30,6 %) в возрасте от 18 до 82 лет, медиана возраста 25,0 (22,0; 30,0) лет, и 3061 женщин (68,4 %) в возрасте от 18 до 85 лет, медиана возраста 24,0 (21,0; 28,0) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,24. Статистически значимой разницы по возрасту между мужчинами и женщинами не было ( $p > 0,05$ ).

Всего на 1 января 2021 г. в исследуемой популяции было выявлено 442 пациента с повышенным АД (9,9 %), включая лиц с эссенциальной АГ (код I10 по МКБ-10), гипертонической болезнью с поражением сердца и/или почек (I11, I12, I13 по МКБ-10) и с вторичной АГ (код I15 по МКБ-10). Возраст пациентов варьировал от 18 до 81 года, средний возраст пациентов с повышением АД составил  $40,1 \pm 17,8$  лет, медиана 31,0 (25,0; 57,0) лет.

Число пациентов с эссенциальной АГ (код I10 по МКБ-10) составило 168 человек (38,0 %), из них большая часть – 113 человек (67,3 %) – состоит на диспансерном учете у терапевта. Средний возраст пациентов с эссенциальной АГ –  $33,0 \pm 14,2$  лет, медиана возраста – 27,0 (22,0; 41,0) лет. Среди 113 лиц с эссенциальной АГ было 87 мужчин (51,8 %) в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст –  $34,7 \pm 12,3$  лет, медиана возраста – 28,0 (25,0; 33,0) лет) и 81 женщина (48,2%) в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст –  $34,3 \pm 16,0$  лет, медиана возраста – 27,0 (22,0; 47,0) лет),  $p > 0,05$ .

Согласно критериям включения-исключения в настоящее исследование из 113 пациентов с эссенциальной АГ были исключены 53 (46,9 %) пациента: лица моложе 45 лет; лица старше 65 лет; лица с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. В результате рандомизации общей выборки для дальнейшего клинико-лабораторного анализа в исследование было включено 60 (53,1 %) пациентов с эссенциальной АГ.

Все пациенты были проконсультированы неврологом. У 30 пациентов с эссенциальной АГ (50,0 %) была диагностирована ГБН, то есть установлено

наличие клинического фенотипа «ГБН + АГ». Также в исследование были включены 31 условно здоровый доброволец в качестве группы контроля.

Возраст участников настоящего исследования варьировал от 45 до 65 лет, средний возраст составил  $52,9 \pm 6,3$  лет, медиана возраста – 51,0 (48,0; 58,0) лет. Характеристика общей выборки по возрасту с учетом группы наблюдения представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика возраста участников исследования

| Показатель        | Основная группа<br>(ГБН + АГ)                       | Сопоставимая<br>группа (АГ)               | Контрольная<br>группа                     | p                              |
|-------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
|                   | М ± σ, Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ], лет |                                           |                                           |                                |
| Всего<br>(n = 91) | n = 30<br>52,7 ± 5,7<br>51,0 [49,0; 55,0]           | n = 30<br>53,6 ± 7,1<br>52,0 [47,0; 61,0] | n = 31<br>52,7 ± 6,7<br>51,0 [47,0; 57,0] | p <sub>1, 2, 3</sub> ><br>0,05 |

В исследовании приняли участие 35 мужчин (38,5 %) и 56 женщин (61,5 %), средний возраст –  $52,1 \pm 6,4$  лет и  $53,4 \pm 6,2$  лет, соответственно. Медиана возраста в зависимости от пола участников исследования (мужчин и женщин) – 50,0 (47,0; 56,0) лет и 53,0 (48,0; 58,0) лет, соответственно, p > 0,05.

## 2.3 Методы исследования

Схема обследования пациентов включала следующие разделы:

### 1. Анализ анамнестических данных:

- характеристики ГБН, гипертонической болезни и фенотипа «ГБН + АГ»;
- статус курильщика;
- уровень употребления алкоголя;
- уровень употребления соли;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- клинико-генеалогический анализ родословной (наследственная отягощенность по ГБН и АГ).

## 2. Физиологические методы исследования:

- исследование соматического статуса;
- исследование неврологического статуса.

## 3. Функциональные методы исследования:

- измерение САД и ДАД на руке;
- СМАД (по показаниям).

## 4. Консультации узких специалистов:

- невролог;
- терапевт и/или кардиолог.

## 5. Молекулярно-генетическое тестирование:

- полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ) (носительство ОНВ: rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1*, rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2*, rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3*).

## 6. Нейропсихиологическое тестирование тревоги и депрессии.

Кроме того, использовался метод анкетирования при опросе врачей.

Обработка результатов проводилась с помощью статистических методов.

*Анализ анамнестических данных.* По данным амбулаторной карты и со слов пациента, в том числе по данным дневников самонаблюдения, оценивался ряд характеристик ГБН и АГ, а также клинического фенотипа «ГБН + АГ».

- возраст и вариант головной боли при дебюте ГБН, динамика развития;
- терапия ГБН у пациента с гипертонической болезнью на момент дебюта ГБН и на момент включения пациента в настоящее исследование;
- НР на фоне терапии ГБН;
- возраст дебюта АГ, динамика развития;
- стадия и степень гипертонической болезни на момент включения в исследование;
- терапия гипертонической болезни на момент ее дебюта и на момент включения пациента в настоящее исследование;
- НР на фоне гипотензивной терапии.

Для оценки головной боли и дифференциальной диагностики ГБН пациент заполнял дневник самонаблюдения (Приложение В, Таблица В4).

Также использовались шкалы для оценки развития ГБН, НР и качества жизни пациентов с ГБН (Приложение В):

- Index HURT (Headache Under-Response to Treatment – Индекс ОЛГБ – «Ответ на лечение головной боли», Приложение В, Таблица В1),
- Index HIT-6 (Headache Impact Test – Индекс ВГБ – «Влияние головной боли», Приложение В, Таблица В2),
- Index HALT (Headache-Attributed Lost Time – Индекс ВПГБ – «Время, потерянное из-за головной боли», Приложение В, Таблица В3).

Особое внимание при сборе анамнеза отводилось оценке потенциальных факторов риска АГ и ГБН: курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление соли, низкая физическая активность.

Определялся статус курильщика. Из качественных показателей оценивалось текущее табакокурение или его прекращение в течение последнего года (да/нет), как фактора сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ. Из количественных: количество выкуриваемых сигарет в сутки и стаж курильщика (в годах).

Анализировалось употребление алкоголя. Злоупотреблением считался прием более 14 единиц в неделю для мужчин, более 8 единиц в неделю для женщин. За одну единицу принимался – алкоголь-содержащий напиток, в котором содержится 10 мл или 8 г чистого этилового спирта, что соответствует 125 мл вина или 250 мл пива.

Оценивалось употребление поваренной соли в сутки. Рекомендованные 5 г соли в сутки считались эквивалентными 1 чайной ложке соли (с учетом «скрытой соли»), стандартно избыточно потребляемые 9–12 г – 2 чайным ложкам (с учетом «скрытой соли»). «Скрытая соль» составляет около 80% потребляемой соли.

Оценивался режим привычной физической активности, которая ранжировалась качественно как: низкая, умеренная, интенсивная. Умеренной физической нагрузкой считалась та, которую можно выдержать в течение 60 минут (например, ходьба, плавание, езда на велосипеде по ровной

поверхности, танцы), интенсивной – в течение 30 минут (например, бег, аэробика, плавание на дистанцию, езда на велосипеде в гору). При этом привычной считалась нагрузка минимум 150 минут в неделю для умеренной и минимум 75 минут в неделю для интенсивной.

При оценке анамнестических данных анализировалось наличие / отсутствие коморбидных состояний: сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, синдром перемежающейся хромоты, острое нарушение мозгового кровообращения).

С целью оценки отягощенной наследственной предрасположенности как по ГБН, так и по АГ нами использовался метод клинико-генеалогического анализа родословных. Особое внимание уделялось наличию рассматриваемой патологии у членов семьи пробанда первой и второй линии родства как по вертикали (праотцы, отцы, дети, внуки), так и по горизонтали (сibsы, двоюродные sibsы).

*Физиологические методы исследования.* При исследовании соматического статуса проводилась морфометрия: рост (в сантиметрах, см) и вес (в килограммах, кг) с помощью калиброванных приборов, окружность талии (в см) с помощью сантиметровой ленты. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (в кг)} / \text{показатель роста (в метрах)}^2$  в квадрате; и измерялся, соответственно, в  $\text{кг/м}^2$ .

Исследование неврологического статуса проводилось по стандартной схеме с целью исключения вторичного характера головной боли. Особое внимание уделялось пальпации перикраниальных мышц и мышц задней поверхности шеи для определения ДПМ и МТС. Пальпация проводилась мелкими вращательными движениями вторым и третьим пальцами в течение 4–5 секунд в 16 точках: в области 8-и пар мышц (лобных, височных, жевательных, крылонебных, грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц, мышц задней поверхности шеи и прикрепляющихся к сосцевидному отростку черепа сзади). Для каждого пациента определялся локальный балл болезненности для каждой точки и общий балл болезненности (ОББ) – сумма баллов локальной болезненности, полученных при пальпации каждой отдельной мышцы. Градация баллов осуществлялась по

Шкале выраженности напряжения перикраниальных мышц. 0 баллов – отсутствие видимой реакции или словесного сообщения о дискомфорте; 1 балл – легкая мимическая реакция, но без словесного сообщения о дискомфорте; 2 балла – устное сообщение и мимическая реакция болезненной нежности и дискомфорта; 3 балла – выраженная гримаса или отстранение, устное сообщение о выраженной болезненности или боли. Максимальный ОББ составляет  $48 (8 \times 2 \times 3)$  – (болезненные точки  $\times$  право/лево  $\times$  балл локальной болезненности).

*Функциональные методы исследования.* Измерение САД / ДАД на руке проводилось каждому пациенту. В течение 1 часа перед исследованием исключалось употребление кофе и крепкого чая; курение, использование симпатомиметиков (глазных и назальных капель). Измерение проводилось ручным сфигмоманометром в покое после 5-ти минутного отдыха (в случае, если измерению АД предшествовала интенсивная физическая или эмоциональная нагрузка, то период отдыха продлевался до 15 минут). Измерение проводилось в положении пациента сидя, так, чтобы рука находилась на уровне сердца. На каждой руке выполнялось по 3 измерения. С интервалом 2 минуты. За конечное (регистрируемое) значение принималось меньшее из двух последних измерений. На первичном приеме давление измерялось на обеих руках. При заполнении дневника пациентом и на повторном приеме врачом давление измерялось на той руке, на которой АД было выше.

Степень АГ определялась согласно рекомендациям:

|           |                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------|
| степень 1 | (САД 140–159 мм рт. ст. / ДАД 90–99 мм рт. ст.);         |
| степень 2 | (САД 160–179 мм рт. ст. / ДАД 100–109 мм рт. ст.);       |
| степень 3 | (САД $\geq 180$ мм рт. ст. / ДАД $\geq 110$ мм рт. ст.). |

СМАД проводился пациентам основной и сопоставимой групп по показаниям. Мониторинг проводился в течение 24 часов с помощью комплекса СМАД «Медиком-комби» с регистратором МД-01М на базе ОВП. Выделялись основные типы суточного ритма АД по значениям суточного индекса (СИ): «dipper» – нормальное снижение АД в ночное время ( $10 \% < СИ < 20 \%$ ), «non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД ( $0 < СИ < 10 \%$ ), «night-peaker»

– АГ в ночное время ( $СИ < 0$ ), «over-dipper» – чрезмерное снижение АД ночью ( $20 \% < СИ < 22 \%$ ).

*Консультации узких специалистов.* Все пациенты были двукратно осмотрены неврологом с целью уточнения клинического диагноза ГБН, ее типа, течения, осложнений. Также все пациенты были проконсультированы терапевтом и/или кардиологом с целью уточнения клинического диагноза гипертонической болезни, ее степени, стадии, осложнений. Направление наблюдаемых пациентов на дополнительные методы исследования согласовывалось с лечащим врачом.

*Нейропсихологическое тестирование.* Участникам исследования проводилось нейропсихологическое тестирование тревоги и депрессии [19]. Использовались следующие шкалы (Приложение Д):

- Опросник Спилбергера (Приложение Д, Таблица Д1) для оценки личностной и ситуативной тревожности. Уровень тревожности 0–30 баллов считался низким, 31–45 баллов – умеренным, 46–80 баллов – высоким.

- Шкала эмоциональной возбудимости (ШЭВ, Приложение Д, Таблица Д2) для оценки нейротизма. Эмоциональная возбудимость оценивалась по градации: 0–3 балла – очень низкая, 4–7 баллов – низкая, 8–13 баллов – средняя, 14–17 баллов – высокая, 18–20 баллов – очень высокая.

- Шкала «Самооценка тревожности, фрустрированности, агрессивности и ригидности» (ТФАР, Приложение Д, Таблица Д3) для оценки психических функций. Уровень 0–7 баллов интерпретировался как не тревожный индивид; 8–14 баллов – тревожность средняя, допустимого уровня; 15–20 баллов – очень тревожный индивид.

- Шкала депрессии и тревоги Бека (Приложение Д, Таблица Д4). Уровень депрессии трактовался по градации: 0–9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 баллов – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 баллов – умеренная депрессия, 20–29 баллов – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 балла – тяжелая депрессия. Уровень тревоги по градации: 0–21 баллов – незначительный уровень тревоги, 22–35 баллов – средняя выраженность тревоги, 36–63 балла – очень высокая тревога.

– Госпитальная шкала депрессии и тревоги (Приложение Д, Таблица Д5) интерпретировалась следующим образом: 0–7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11–21 – клинически выраженная тревога/депрессия.

*Молекулярно-генетическое тестирование.* Забор крови у пациентов производили из кубитальной вены в объёме 10 мл в вакуумные пробирки «IMPROVACUTER» (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты в асептических условиях. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. К 100 мкл лейкоцитарной взвеси, перенесённой в пробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» с замком, добавляли 300 мкл лизирующего раствора, после чего инкубировали при комнатной температуре 10 мин. В каждую пробирку добавляли по 25 мкл универсального сорбента, перемешивали с использованием центрифуги-вортекса Multi-Spin MSC-6000 (BioSan, Латвия), для связывания ДНК с сорбентом инкубировали в штативе в течение 2 мин при комнатной температуре и повторяли процедуру, увеличив инкубацию до 5 мин. Универсальный сорбент осаждали на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) в течение 30 с при скорости вращения 5000 об/мин. Удаление надосадочной жидкости производили с помощью отсасывателя медицинского (ОМ-1, Россия) отдельным наконечником для каждого образца во избежание контаминации. Для очищения универсального сорбента от клеточных дериватов в каждую пробирку вносили по 300 мкл раствора для отмывки № 1, тщательно перемешивали с помощью центрифуги-вортекса и осаждали путем центрифугирования в течение 30 с при скорости 5000 об/мин, супернатант удаляли отсасывателем, используя отдельный наконечник для каждого образца. Процедуру отмывки повторяли двукратно, внося раствор для отмывки № 2 в каждую пробирку по 500 мкл, центрифугировали 30 с при скорости вращения 10000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли для каждой

пробы отдельным наконечником. Для подсушивания сорбента универсального пробирки с открытой крышкой помещали в термостат ТЕРМО 24-15 (Biokom, Россия) на 10 мин при температуре 65° С. Для элюирования ДНК в пробирки добавляли по 50 мкл ТЕ-буфера, ресуспендировали и инкубировали в термостате в течение 5 мин при температуре 65° С, периодически встряхивая на вортексе. Для удаления освобождённого от ДНК сорбента пробирки центрифугировали 1 мин при скорости вращения 12000 об/мин. Надосадочную жидкость, содержащую ДНК, переносили в чистые маркированные пробирки и хранили при температуре -20° С.

Идентификацию аллельных вариантов rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1*, rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2*, rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* у участников исследования осуществляли с помощью ПЦР-РВ на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флюоресцентных зондов («Applied Biosystems», США). В состав буфера входила 2,5-кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl<sub>2</sub>, ddH<sub>2</sub>O (М-428, «Синтол», Россия). Амплификация была выполнена в объёме 25 мкл, содержащем 100-150 нг ДНК, по следующему протоколу: 95°С – 10 мин; 92°С – 15 с, 60°С – 90 с (50 циклов). В каждый эксперимент включали отрицательный контроль, где ДНК-матрицу заменяли дистиллированной водой.

Для rs3782218 (117771511 C > T) гена *NOS1* аллель С (цитозин) является мажорной, а аллель Т (тимин) – минорной (Рисунок 7А). Для rs7314935 (117718837 G > A) гена *NOS1* аллель G (гуанин) – мажорной, а аллель А (аденин) – минорной (Рисунок 7Б). Для обозначения вариантов генотипов изучаемых ОНВ гена *NOS1* были приняты следующие обозначения для rs3782218 и rs7314935, соответственно: гомозиготные генотипы по высокопродуцирующей аллели – СС и GG, гетерозиготные генотипы – СТ и GA, гомозиготные генотипы по низкопродуцирующей аллели – ТТ и AA, соответственно.

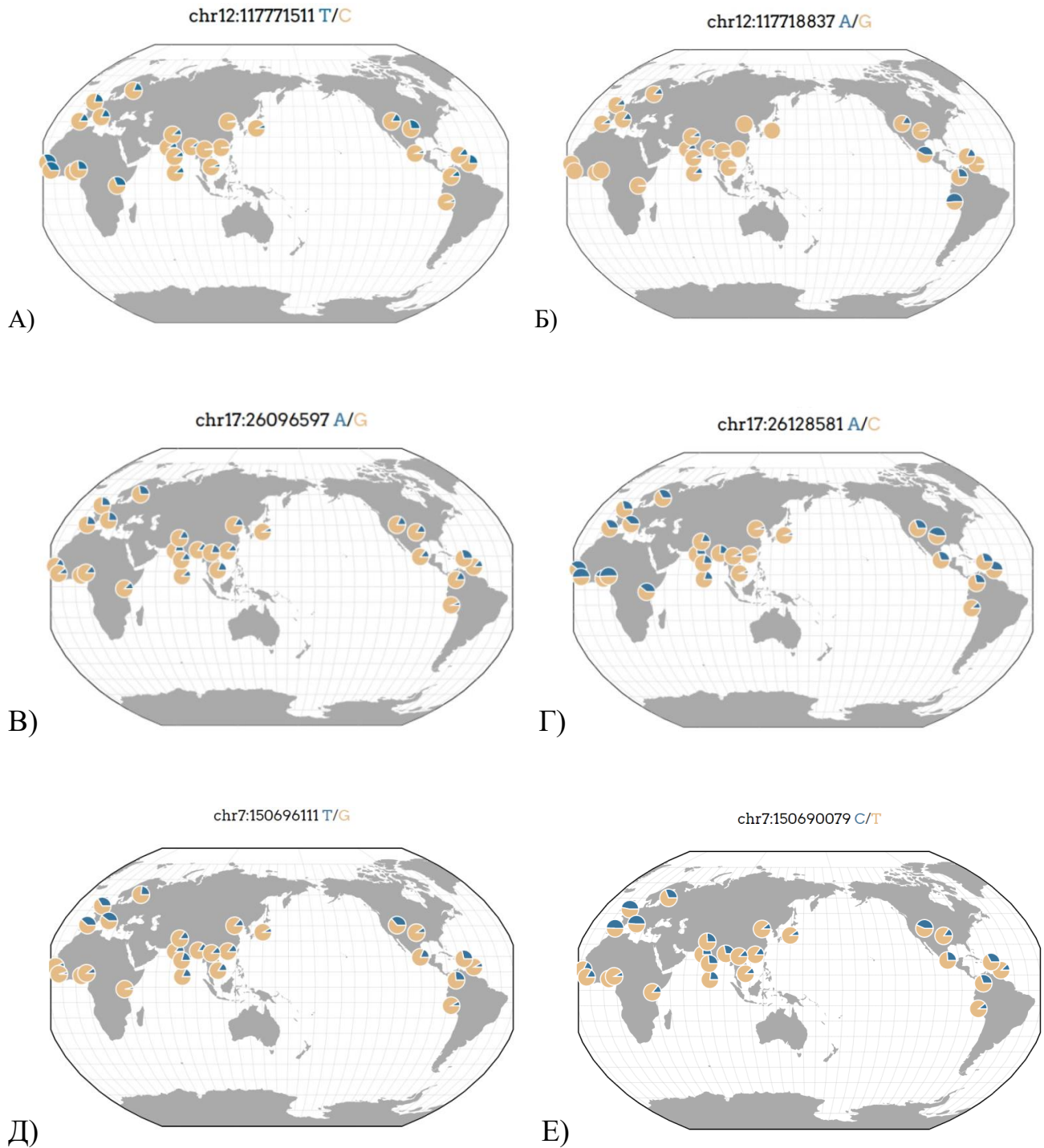


Рисунок 7 – География частоты носительства аллельных вариантов:

А) rs3782218 гена *NOS1*, Б) rs7314935 гена *NOS1*,  
 В) rs2297518 гена *NOS2*, Г) rs2779249 гена *NOS2*,  
 Д) rs1799983 гена *NOS3*, Е) rs2070744 гена *NOS3* [91]

Для rs2297518 (27769571 G > A) гена *NOS2* мажорной является аллель G (гуанин), а минорной – аллель A (аденин, Рисунок 7В). Для rs2779249 (26128581 C > A) гена *NOS2* мажорной является аллель C (цитозин), а минорной – аллель A (аденин, Рисунок 7Г). Варианты генотипов изучаемых ОНВ гена *NOS2* были обозначены следующим образом для rs2297518 и rs2779249, соответственно: гомозиготные генотипы по высокопродуцирующей аллели – GG и CC, гетерозиготные генотипы – GA, CA, гомозиготные генотипы по низкопродуцирующей аллели – AA, AA, соответственно.

Для rs1799983 (150696111 G > T) гена *NOS3* аллель G (гуанин) является мажорной, а аллель T (тимин) – минорной (Рисунок 7Д). Для rs2070744 (150690079 T > C) гена *NOS3* аллель T (тимин) является мажорной, а аллель C (цитозин) – минорной (Рисунок 7Е). Генотипы изучаемых ОНВ гена *NOS3* были представлены посредством следующих обозначений для rs1799983 и rs2070744, соответственно: гомозиготные генотипы по высокопродуцирующей аллели – GG, TT, гетерозиготные генотипы – GT, TC, гомозиготные генотипы по низкопродуцирующей аллели – TT, CC, соответственно.

*Анкетирование врачей.* В рамках исследования была разработана авторская анкета (Приложение Е) для оценки уровня первичной диагностики и лечения клинического фенотипа «ГБН + АГ» в неврологической и терапевтической практике. Анкета заполнялась в электронном виде на платформе Google. Анкета была доступна врачам различных регионов России по куар-коду или по ссылке. Инструкция была распространена через интернет в январе-феврале 2022 г. Опрос был добровольным и анонимным. К участию допускались практикующие неврологи и терапевты, имеющие стаж работы не менее 1 года.

*Статистические методы исследования.* Размер выборки рассчитывался по методу номограммы Альтмана с использованием онлайн-калькулятора MedStatistic, доступного по электронному адресу <https://medstatistic.ru/>. Использовали уровень значимости (альфа) 5 % (0,05) и мощность (1-бета) 90 % (0,9). Величина ожидаемой частоты явления в основной группе (развитие ГБН у больных АГ, то есть развитие фенотипа «АГ + ГБН») составила 59,2% (с учетом

проведенного нами ранее метаанализа [42]). Величина ожидаемой частоты явления в контрольной группе (отсутствие головной боли у больных АГ) составила 15,0% (с учетом результатов метаанализа [42]). Величина стандартизированной разницы равнялась 0,91. Так, по номограмме Альтмана количество изучаемых случаев должно быть не менее 26 в каждой группе. Показатель отсева для этого исследования был выбран равным 10 %. Таким образом, размер выборки каждой группы должен был составлять не менее 29 участников в каждой, чтобы выявить различия между группами.

Для предотвращения систематической ошибки была учтена генеральная совокупность, на ее основе определена целевая аудитория (лица, составившие основную выборку); оценивалась репрезентативность выборки (насколько это возможно); была исключена финансовая и иная выгода участников исследования.

По результатам исследования в программе MS Excel (версия: 14.0.7268.5000 (32-разрядная), MicroSoft, USA) была сформирована база данных, на основе которой, с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 22.0, StatSoft, USA) и онлайн-калькулятора «Медицинская статистика», доступного по ссылке <https://medstatistic.ru/>, осуществлялся анализ.

Для количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), в случае нормального распределения данных вариационного ряда, а также медиану и перцентили ( $Me [P_{25}; P_{75}]$ ), в случае ненормального распределения. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений полученных количественных данных независимых выборок использовали методы параметрической статистики – t-критерий Стьюдента, и непараметрической статистики – критерий Манна – Уитни (при сравнении двух выборок) или критерий Крускала – Уоллиса (при сравнении нескольких выборок).

Для качественных показателей рассчитывали абсолютные и относительные значения с указанием процентных долей и ошибок долей. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Межгрупповые различия признавались как статистически значимые при значении  $p < 0,05$ .

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным аллельным вариантам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (РХВ). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Принятый уровень значимости  $p < 0,05$ . Риск развития фенотипа «ГБН + АГ», а также АГ оценивали в значениях показателя отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ, 95 % ДИ).

## ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ФЕНОТИПА «ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ»

### 3.1 Исследование осведомленности неврологов и терапевтов о проблеме коморбидности головной боли напряжения и артериальной гипертензии

В этом этапе исследования приняли участие 59 врачей. Из них было 48 женщин (81,4 %) и 11 мужчин (18,6 %). Возраст респондентов варьировал от 24 лет до 71 года, средний возраст составил  $45,6 \pm 13,0$  лет, медиана [ $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ] – 45 [36; 56] лет. Среди участников было 34 невролога (57,6 %) и 25 терапевтов (42,4 %). Их стаж работы варьировал от 1 года до 49 лет, средний стаж –  $18,4 \pm 12,2$  лет, медиана [ $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ] – 17 [8; 28] лет; 18 врачей (30,5 %) имели стаж работы до 5 лет, 19 врачей (32,2 %) имели стаж работы более 20 лет (Рисунок 8). Высшая врачебная категория была у 21 врача (35,6 %), первая – у 6 (10,2 %), вторая – у 4 (6,8 %). В анкетировании приняли участие 10 докторов медицинских наук (16,9 %) и 14 кандидатов медицинских наук (23,7 %), 6 профессоров (10,2 %) и 6 доцентов (10,2 %) кафедр неврологии и терапии. Таким образом, больше половины респондентов не имели ученой степени (59,3 %) и звания (79,7%).

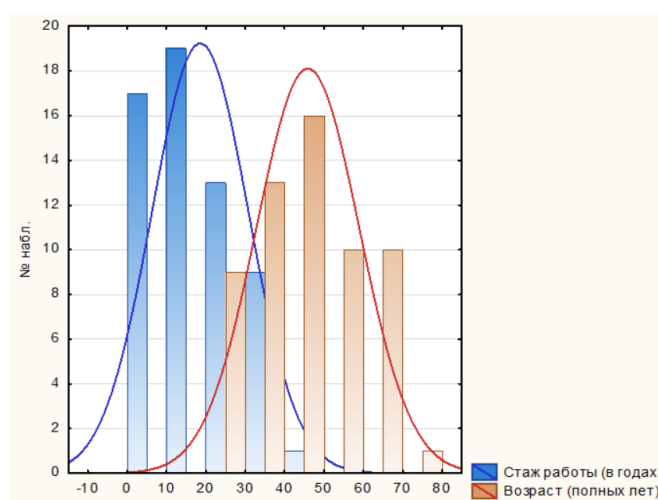


Рисунок 8 – Гистограмма возраста и стажа работы респондентов

**Дифференциальная диагностика головной боли.** Более половины респондентов (54,2 %) отметили, что принимают пациентов с жалобами на головную боль ежедневно, треть опрошенных врачей (33,8 %) – еженедельно, и лишь одна десятая часть (11,8 %) работают с такими пациентами реже 1 раза в месяц. То есть преобладали специалисты, оказывающие помощь пациентам с головной болью регулярно.

Отмечена высокая приверженность респондентов (51 врач, 86,5 %) к использованию МКГБ в реальной клинической практике (34 невролога (97,0 %) против 18 терапевтов (72,0 %),  $p = 0,000104$ ), из них: 33 врача (56,0 %) – используют МКГБ всегда (6 терапевтов (24,0 %) против 27 неврологов (79,4 %),  $p < 0,001$ ); 18 врачей (30,5 %) – иногда (12 терапевтов (48,0 %) против 6 неврологов (17,6 %),  $p < 0,05$ ).

Интересно, что среди врачей, регулярно использующих МКГБ, подавляющее большинство (75,0 %) знали о выходе нового пересмотра МКГБ [101], а среди врачей, редко использующих МКГБ, об обновлении классификации знали лишь 39,0 %,  $p = 0,000643$ . Только 2 респондента, 3,4 % (1 терапевт и 1 невролог) не считали использование МКГБ целесообразным в своей клинической практике. И лишь 6 респондентов (10,1 %) признались, что не знают о МКГБ, вероятно, это было обусловлено тем, что эти респонденты были терапевтами, а не неврологами.

Диагнозы, которые чаще всего устанавливают респонденты пациентам с жалобами на головную боль, были ранжированы и представлены в таблице 2. Было показано, что преобладали диагноз «ГБН» (43 случая, 22,6 % от всех выставляемых клинических диагнозов) и «головная боль, связанная с АГ» (38 случаев, 20,0 % от всех выставляемых клинических диагнозов). Диагноз «ГБН» преобладал в ответах неврологов по сравнению с терапевтами (14 терапевтов (56,0 %) против 29 неврологов (85,0 %),  $p = 0,014$ ). А диагноз «головная боль, связанная с АГ», напротив, преимущественно фигурировал в ответах терапевтов (21 терапевт (84,0 %) против 17 неврологов (50,0 %),  $p = 0,027$ ).

Таблица 2 – Анализ частоты постановки диагноза «ГБН» и ее фенокопий во врачебной практике неврологов и терапевтов

| Клинический диагноз                                 | Частота, абс. (%) |
|-----------------------------------------------------|-------------------|
| Головная боль напряжения                            | 43 (22,6)         |
| Головная боль, связанная с артериальной гипертонией | 38 (20,0)         |
| Остеохондроз с цефалгическим синдромом              | 30 (15,8)         |
| Мигрень                                             | 26 (13,7)         |
| Дисциркуляторная энцефалопатия                      | 18 (9,5)          |
| Вегетососудистая дистония                           | 17 (8,9)          |
| Посттравматическая головная боль                    | 12 (6,3)          |
| Гипертензионно-гидроцефалический синдром            | 6 (3,2)           |
| ВСЕГО                                               | 190 (100)         |

Кроме того, респонденты устанавливали следующие диагнозы пациентам с головной болью. Диагнозы «остеохондроз с цефалгическим синдромом» и «гипертензионно-гидроцефалический синдром» ставились как терапевтами, так и неврологами примерно в равной пропорции: 14 терапевтов (56,0 %) против 16 неврологов (47,0 %),  $p = 0,56$ , и 3 (12,0 %) терапевта против 3 неврологов (8,8 %),  $p = 0,84$ , соответственно. Диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия» и «вегетососудистая дистония» также ставились как терапевтами, так и неврологами, однако, терапевты ставили эти диагнозы в 2–2,5 раза чаще, чем неврологи (11 терапевтов (44,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,87$ , и 11 терапевтов (44,0 %) против 6 (17,6 %),  $p = 0,46$ , соответственно). Такие фенокопии ГБН как «мигрень» и «посттравматическая головная боль» чаще устанавливали неврологи по сравнению с терапевтами: 3 терапевта (12,0 %) против 23 неврологов (67,6 %),  $p = 0,0015$ , и 2 терапевта (8,0 %) против 10 неврологов (29,4 %),  $p = 0,012$ .

**Инструментальная и неинструментальная диагностика головной боли.** Респонденты отвечали на вопросы об инструментальной диагностике головной боли с двух точек зрения: реальной (Таблица 3А) и желаемой (Таблица 3Б).

Таблица 3А – Анализ фактической частоты назначения инструментальных методов диагностики пациентам с головной болью в неврологической и терапевтической практике

| Метод инструментальной диагностики           | Какому проценту пациентов с жалобами на головную боль Вы назначаете этот метод?<br>(абс., % случаев) |               |               |               |                | Ранг<br>(балл) |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|                                              | А)<br>0–20 %                                                                                         | Б)<br>21–40 % | В)<br>41–60 % | Г)<br>61–80 % | Д)<br>81–100 % |                |
|                                              |                                                                                                      |               |               |               |                |                |
| Суточный мониторинг артериального давления   | 17<br>(28,8)                                                                                         | 18 (30,5)     | 12 (20,3)     | 5 (8,5)       | 7 (11,9)       | 1              |
|                                              |                                                                                                      | 42 (71,2)     |               |               |                | (144)          |
| Дуплексное сканирование сосудов головы и шеи | 26<br>(44,1)                                                                                         | 8 (13,6)      | 11 (18,6)     | 8 (13,5)      | 6 (10,2)       | 2              |
|                                              |                                                                                                      | 33 (55,9)     |               |               |                | (137)          |
| МРТ головного мозга                          | 27<br>(46,5)                                                                                         | 11 (19,0)     | 11 (19,0)     | 5 (8,6)       | 4 (6,9)        | 3              |
|                                              |                                                                                                      | 31 (53,5)     |               |               |                | (122)          |
| МРТ шейного и грудного отдела позвоночника   | 35<br>(59,3)                                                                                         | 14 (23,7)     | 5 (8,5)       | 2 (3,4)       | 3 (5,1)        | 4              |
|                                              |                                                                                                      | 24 (40,7)     |               |               |                | (101)          |
| Транскраниальная доплерография               | 38<br>(64,4)                                                                                         | 11 (18,6)     | 4 (6,8)       | 3 (5,1)       | 3 (5,1)        | 5              |
|                                              |                                                                                                      | 21 (35,6)     |               |               |                | (99)           |
| Электроэнцефалограмма                        | 43<br>(72,9)                                                                                         | 10 (16,9)     | 3 (5,1)       | 2 (3,4)       | 1 (1,7)        | 6              |
|                                              |                                                                                                      | 16 (27,1)     |               |               |                | (91)           |
| Компьютерная томография головного мозга      | 44<br>(74,6)                                                                                         | 9 (15,2)      | 4 (6,8)       | 0 (0)         | 2 (3,4)        | 7              |
|                                              |                                                                                                      | 15 (25,4)     |               |               |                | (84)           |
| Суточная пульсоксиметрия                     | 43<br>(72,9)                                                                                         | 9 (15,2)      | 6 (10,2)      | 0 (0)         | 1 (1,7)        | 7              |
|                                              |                                                                                                      | 16 (27,1)     |               |               |                | (84)           |
| Реоэнцефалография                            | 52<br>(88,1)                                                                                         | 3 (5,1)       | 2 (3,4)       | 0 (0)         | 2 (3,4)        | 9              |
|                                              |                                                                                                      | 7 (11,9)      |               |               |                | (74)           |
| Кардиореспираторный мониторинг               | 50<br>(84,7)                                                                                         | 8 (13,5)      | 1 (1,7)       | 0 (0%)        | 0 (0)          | 10             |
|                                              |                                                                                                      | 9 (15,3)      |               |               |                | (69)           |

Примечание 1: формула расчета рангового балла –  $A*1 + B*2 + B*3 + Г*4 + Д*5$

Примечание 2: рекомендованная частота назначения инструментальных методов – около 10 % случаев (средняя частота выявляемости красных флагов). Для каждого метода рассчитан суммарный процент превышения этого порогового показателя.

Таблица 3Б – Анализ желаемой частоты назначения инструментальных методов пациентам с головной болью в неврологической и терапевтической практике

| Метод инструментальной диагностики           | Какому проценту пациентов с жалобами на головную боль Вы назначаете этот метод?<br>(абс., % случаев) |               |               |               |                | Ранг<br>(балл) |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|                                              | А)<br>0–20 %                                                                                         | Б)<br>21–40 % | В)<br>41–60 % | Г)<br>61–80 % | Д)<br>81–100 % |                |
|                                              |                                                                                                      |               |               |               |                |                |
| Суточный мониторинг артериального давления   | 8<br>(13,6)                                                                                          | 8 (13,6)      | 10 (16,9)     | 10 (16,9)     | 23 (38,9)      | 1<br>(209)     |
|                                              |                                                                                                      | 51 (86,4)     |               |               |                |                |
| Электроэнцефалограмма                        | 22<br>(37,3)                                                                                         | 15 (25,4)     | 12 (20,3)     | 1 (1,7)       | 9 (15,2)       | 1<br>(209)     |
|                                              |                                                                                                      | 37 (62,7)     |               |               |                |                |
| Дуплексное сканирование сосудов головы и шеи | 12<br>(20,3)                                                                                         | 9 (15,2)      | 6 (10,2)      | 15 (25,4)     | 17 (28,8)      | 3<br>(184)     |
|                                              |                                                                                                      | 47 (79,7)     |               |               |                |                |
| Компьютерная томография головного мозга      | 31<br>(52,5)                                                                                         | 12 (20,3)     | 8 (13,6)      | 3 (5,1)       | 5 (8,5)        | 3<br>(184)     |
|                                              |                                                                                                      | 28 (47,5)     |               |               |                |                |
| МРТ головного мозга                          | 11<br>(18,6)                                                                                         | 9 (15,2)      | 13 (22,0)     | 11 (18,6)     | 15 (25,4)      | 5<br>(152)     |
|                                              |                                                                                                      | 48 (81,4)     |               |               |                |                |
| Суточная пульсоксиметрия                     | 17<br>(28,8)                                                                                         | 8 (13,6)      | 14 (23,7)     | 12 (20,3)     | 8 (13,6)       | 5<br>(152)     |
|                                              |                                                                                                      | 36 (71,2)     |               |               |                |                |
| Транскраниальная доплерография               | 19<br>(32,2)                                                                                         | 10 (16,9)     | 15 (25,4)     | 7 (11,9)      | 8 (13,6)       | 7<br>(127)     |
|                                              |                                                                                                      | 40 (67,8)     |               |               |                |                |
| Кардиореспираторный мониторинг               | 17<br>(28,8)                                                                                         | 10 (16,9)     | 10 (16,9)     | 12 (20,3)     | 10 (16,9)      | 7<br>(127)     |
|                                              |                                                                                                      | 42 (71,2)     |               |               |                |                |
| МРТ шейного и грудного отдела позвоночника   | 13<br>(22,1)                                                                                         | 13 (22,1)     | 12 (20,3)     | 10 (16,9)     | 11 (18,6)      | 9<br>(116)     |
|                                              |                                                                                                      | 46 (87,9)     |               |               |                |                |
| Реоэнцефалография                            | 30<br>(50,8)                                                                                         | 10 (16,9)     | 8 (13,6)      | 2 (3,4)       | 9 (15,2)       | 9<br>(116)     |
|                                              |                                                                                                      | 29 (49,2)     |               |               |                |                |

Примечание 1: формула расчета рангового балла –  $A*1 + B*2 + B*3 + Г*4 + Д*5$

Примечание 2: рекомендованная частота назначения инструментальных методов – около 10 % случаев (средняя частота выявляемости красных флагов). Для каждого метода рассчитан суммарный процент превышения этого порогового показателя.

Самым популярным инструментальным методом диагностики головной боли оказался СМАД, как среди неврологов, так и среди терапевтов ( $p = 0,49$ ). Это, вероятно, отражает актуальность фенотипа «ГБН + АГ» в клинической практике респондентов-терапевтов. Кроме того, по результатам анкетирования респонденты хотели бы назначать СМАД в 1,5 раза чаще, чем имели возможность на момент проведения настоящего исследования.

Также, значительная разница между фактическим и желаемым назначением отмечена в отношении суточной пульсоксиметрии (в 1,95 раза) и кардиореспираторного мониторинга (в 2,4 раза) как среди терапевтов, так и среди неврологов ( $p = 0,74$  и  $p = 0,4$ , соответственно). Потребность врачей в данных методах мониторинга синдрома обструктивного апноэ сна, вероятно, можно объяснить тем, что гипоксия и вызванные ею нарушения ночного сна являются одними из клинически значимых триггеров ГБН, а синдром обструктивного апноэ сна рассматривается как коморбидное заболевание при ГБН [17, 137].

Диагностика первичных головных болей – исключительно клиническая, поэтому назначение инструментальных методов рекомендуется экспертами [23, 29, 40] только в случае наличия «красных флагов» при сборе анамнеза, что составляет около 10 % случаев. Однако, более 50% респондентов превышают (а более 70% превышали бы, имея возможность) это пороговое значение при ведении пациентов с жалобами на головную боль, включая назначение МРТ головного мозга (21 терапевт (84,0 %) против 27 неврологов (79,4 %),  $p = 0,012$ ), МРТ шейно-грудного отдела позвоночника (21 терапевт (84,0 %) против 25 неврологов (71,4 %),  $p = 0,067$ ). А около 20% из них – и вовсе каждому пациенту (2 терапевта (8,0 %) против 9 неврологов (26,5 %),  $p < 0,05$ , и 2 терапевта (8,0 %) против 13 неврологов (38,2 %),  $p < 0,05$ , соответственно). Больше половины от всех респондентов хотели бы проводить реоэнцефалографию и компьютерную томографию головного мозга чаще, чем в 1/5 случаев головной боли у наблюдаемых ими пациентов (18 терапевтов (72,0 %) против 11 неврологов (32,4 %),  $p = 0,034$ , и 15 терапевтов (60,0 %) против 13 неврологов (38,2 %),  $p = 0,43$ , соответственно). А 15% врачей – хотели бы

использовать реоэнцефалографию и электроэнцефалографию всегда (4 терапевта (16,0 %) против 5 неврологов (14,7 %),  $p > 0,05$ , и 2 терапевта (8,0%) против 7 неврологов (20,6%),  $p < 0,05$ , соответственно), хотя сложно объяснить такую востребованность в электроэнцефалографии, являющейся «золотым стандартом» диагностики эпилепсии и эпилептических синдромов, но не первичных и вторичных головных болей.

Интересное мнение респонденты высказали относительно востребованности транскраниальной доплерографии. Так, на момент проведения анкетирования только 35,6 % опрошенных врачей назначали этот метод чаще, чем 10 % пациентов с головной болью (то есть чаще средней частоты встречаемости «красных флагов»), причем в большей степени это были неврологи (5 терапевтов (20,0 %) против 16 неврологов (47,0 %),  $p = 0,042$ ). При анализе заинтересованности в назначении транскраниальной доплерографии показатель увеличился в два раза, причем практически только за счет терапевтов. Так, хотели бы назначать транскраниальную доплерографию чаще, чем каждому пятому пациенту с головной болью 67,8 % опрошенных врачей (18 терапевтов (72,0 %) против 22 неврологов (64,7 %),  $p = 0,47$ ).

Таким образом, дисбаланс между необходимым (клинически обоснованным и регламентированным в действующих российских клинических рекомендациях [14, 23]) и реальным назначением инструментальных методов диагностики головных болей достаточно велик, и этот дисбаланс был бы еще большим в случае реализации выявленной нами высокой востребованности у респондентов (терапевтов и неврологов) этих методов диагностики.

Методы неинструментальной диагностики, используемые респондентами, представлены и ранжированы в таблице 4. Наиболее часто используемыми неинструментальными методами диагностики головной боли были отмечены пальпация перикраниальных мышц и ведение дневника головной боли, статистически значимо чаще эти методы использовались неврологами ( $p = 0,000005$  и  $p = 0,000002$ ).

Таблица 4 – Анализ частоты назначения неинструментальных методов пациентам с головной болью в неврологической и терапевтической практике

| Метод неинструментальной диагностики | Как часто Вы назначаете этот метод пациентам с жалобами на головную боль? (% случаев) |               |               |               |                | Ранг (балл) |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------|
|                                      | А)<br>0–20 %                                                                          | Б)<br>21–40 % | В)<br>41–60 % | Г)<br>61–80 % | Д)<br>81–100 % |             |
| Пальпация перикраниальных мышц       | 18 (30,5)                                                                             | 10 (16,9)     | 5 (8,5)       | 0 (0)         | 26 (44,1)      | 1 (183)     |
| Дневник головной боли                | 24 (40,6)                                                                             | 2 (3,4)       | 5 (8,5)       | 11 (18,6)     | 17 (28,8)      | 2 (172)     |
| Нейропсихологическое тестирование    | 23 (38,9)                                                                             | 6 (10,2)      | 8 (13,6)      | 10 (16,9)     | 12 (20,3)      | 3 (159)     |
| Опросник качества сна                | 20 (33,9)                                                                             | 10 (16,9)     | 11 (18,6)     | 10 (16,9)     | 8 (13,6)       | 4 (153)     |

Примечание: формула расчета рангового балла –  $A*1 + B*2 + B*3 + Г*4 + Д*5$

Чуть меньше половины (44,1 %) опрошенных врачей проводят пальпацию перикраниальных мышц каждому пациенту с жалобами на головную боль, преимущественно это неврологи (2 терапевта (8,0 %) против 24 невролога (70,6 %),  $p = 0,000005$ ). Другая треть респондентов (30,5 %) – лишь каждому пятому пациенту, преимущественно это терапевты (14 терапевтов (56,0 %) против 4 неврологов (11,8 %),  $p = 0,000005$ )

Ведение дневника головной боли (Приложение В, Таблица В4) является одним из обязательных методов диагностики для ведения пациентов с жалобами на головную боль, особенно если она носит первичный характер [29]. Однако, только 28,8 % опрошенных врачей рекомендуют ведение дневника головной боли каждому пациенту с соответствующими жалобами, статистически значимо чаще это неврологи (1 терапевт (5,8 %) против 16 неврологов (47,0 %),  $p = 0,000002$ ). В тоже время, 40,6 % опрошенных врачей рекомендуют ведение дневника крайне редко, чаще это терапевты (19 терапевтов (79,1 %) против 5 неврологов (14,7 %),  $p = 0,000002$ ). Кроме того 16 из этих респондентов (27,1 %) – вовсе не используют дневник головной боли в своей практике (12 терапевтов (48,0 %) против 4 неврологов (11,8 %),  $p = 0,019$ ).

При этом вызывает интерес ответ участников на вопрос о ведении дневника головной боли наблюдаемыми ими пациентами в случае, если ведение дневника было рекомендовано. По данным анкетирования комплаентность пациентов с головной болью к ведению дневника была высокой и достигала 93,2 %. Так, только 4 врача (6,8 %) сообщили, что наблюдаемые ими пациенты с головной болью не выполняют рекомендацию врача о необходимости ведения дневника головной боли. Таким образом, удельный вес некомплаентных к самоконтролю головной боли пациентов составил менее 10 %. В тоже время, только 10 респондентов (17,0 %), все они – неврологи, отметили, что дневник ведут все их пациенты, которым они дают эту рекомендацию. Другие 29 врачей (49,1 %) ответили, что лишь некоторые их пациенты выполняют рекомендацию по ведению дневника. Ответили, что пациенты ведут дневник головной боли регулярно – у 16 участников (27,1 %), а нерегулярно – у 23 участников (39,5 %), статистически значимо чаще у терапевтов (6 терапевтов (24,0 %) против 17 неврологов (50,0 %),  $p = 0,01$ ).

Нейропсихологическое тестирование тревоги и депрессии и опросники качества сна используются как неврологами, так и терапевтами (Таблица 4). При этом проведение выше указанных методов диагностики более, чем половине пациентов с головной болью, рекомендуется неврологами в 76,5 % и 70,6 % случаев, а терапевтами в 16,0 % и в 20,0 % случаев,  $p = 0,000005$  и  $p = 0,000138$ , соответственно. Эти методы не являются основными для диагностики первичной головной боли, но, несомненно, полезны в случае таких коморбидных состояний, как тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна (инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, нарушения циркадианного ритма сна и бодрствования различной этиологии).

Мнение участников исследования о потребности пациентов с головной болью в консультациях узких специалистов отражено в таблице 5.

Таблица 5 – Анализ частоты назначения консультаций узких специалистов для диагностики головной боли в неврологической и терапевтической практике

| Консультация узкого специалиста           | Как часто Вы назначаете консультацию этого специалиста пациентам с жалобами на головную боль?<br>(% случаев) |               |               |               |                | Ранг<br>(балл) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|                                           | А)<br>0–20 %                                                                                                 | Б)<br>21–40 % | В)<br>41–60 % | Г)<br>61–80 % | Д)<br>81–100 % |                |
| Невролог                                  | 2 (3,4)                                                                                                      | 5 (8,5)       | 16 (27,1)     | 12 (20,3)     | 24 (40,7)      | 1 (228)        |
| Офтальмолог                               | 11 (18,6)                                                                                                    | 15 (25,4)     | 13 (22,0)     | 5 (8,5)       | 15 (25,4)      | 2 (195)        |
| Кардиолог                                 | 3 (5,1)                                                                                                      | 13 (22,0)     | 23 (38,9)     | 11 (18,6)     | 9 (15,3)       | 3 (187)        |
| Психотерапевт или<br>медицинский психолог | 11 (18,6)                                                                                                    | 15 (25,4)     | 14 (23,7)     | 10 (16,9)     | 9 (15,3)       | 4 (168)        |
| Оториноларинголог                         | 22 (37,3)                                                                                                    | 18 (30,5)     | 11 (18,6)     | 3 (5,1)       | 5 (8,5)        | 5 (128)        |
| Мануальный терапевт                       | 30 (50,8)                                                                                                    | 15 (25,4)     | 5 (8,5)       | 7 (11,9)      | 2 (3,4)        | 6 (113)        |
| Остеопат                                  | 37 (62,7)                                                                                                    | 7 (11,9)      | 7 (11,9)      | 6 (10,2)      | 2 (3,4)        | 7 (106)        |
| Психиатр                                  | 34 (57,6)                                                                                                    | 11 (18,6)     | 8 (13,6)      | 4 (6,8)       | 2 (3,4)        | 7 (106)        |
| Нейрохирург                               | 29 (49,2)                                                                                                    | 22 (37,3)     | 4 (6,8)       | 3 (5,1)       | 1 (1,7)        | 9 (102)        |

Примечание: формула расчета рангового балла –  $A*1 + B*2 + B*3 + Г*4 + Д*5$

Так, 52 врача (88,1 %) (21 терапевт (84%) против 31 невролог (91,2 %),  $p = 0,04$ ) отметили важность консультации невролога для более, чем половины наблюдаемых пациентов с головной болью, а 24 врача (40,7 %) (3 терапевта (12,0 %) против 21 невролог (61,8 %),  $p = 0,003$ ) считают консультацию невролога обязательной в случае появления у пациентов жалоб на головную боль. Интересно, что большинство терапевтов допускают полностью самостоятельное ведение пациентов с жалобами на головную боль.

В меньшей степени, но также важными дополнительными консультантами, по мнению респондентов, являются консультации кардиолога и офтальмолога в равной степени, как для терапевтов, так и для неврологов. Так, консультацию кардиолога каждому второму пациенту рекомендуют 43 врача (88,1 %: 17 терапевтов (68,0 %) против 26 неврологов (76,5 %),  $p = 0,22$ ), а офтальмолога 33 врача (55,9 %) (12 терапевтов (48,0 %) против 21 невролог (61,8 %),  $p = 0,11$ ).

Наконец, важность консультации для диагностики коморбидных тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ГБ имели психотерапевт или медицинский психолог, статистически значимо большую для неврологов: каждому второму пациенту рекомендует нейропсихологическое консультирование 33 врача (55,9 %) (8 терапевтов (32,0 %) против 25 неврологов (73,5 %),  $p = 0,003$ ).

**Диагностика и лечение ГБН.** Диагноз «ГБН» используют в повседневной клинической практике 47 респондентов (79,7 %). Статистически значимо чаще в исследуемой выборке этот диагноз используют неврологи (15 терапевтов (60,0 %) против 32 неврологов (94,1 %),  $p = 0,0015$ ). При этом, диагноз ГБН используют и как основной (47,5 %), и как сопутствующий (52,5 %), в равной степени как неврологи, так и терапевты ( $p = 0,33$ ).

Более половины всех респондентов (55,9 %) сообщили, что они знают о современных диагностических критериях ГБН [101], статистически значимо чаще это были неврологи (6 терапевтов (24,0 %) против 27 неврологов (79,4 %),  $p = 0,00017$ ). В тоже время, более трети всех опрошенных врачей (39,0 %) не уверены в своих знаниях современных критериев ГБН, статистически значимо чаще это были терапевты (16 терапевтов (64,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,00017$ ). Лишь 5,0 % участников (все они терапевты) признались, что не знают этих современных критериев.

Вопрос, ориентированный на проверку и практическое применение знаний современных диагностических критериев ГБН, отраженных в МКГБ-III (2018) [101], показал следующие результаты. Правильный вариант описания возможных характеристик ГБН («односторонняя, сжимающая, умеренной интенсивности, не усиливающаяся от обычной физической нагрузки») выбрали 24 врача (40,7 %), а неправильный вариант ответа («двухсторонняя, пульсирующая, выраженной интенсивности, усиливающаяся от обычной физической нагрузки») выбрали 35 врачей (59,3 %). При распределении участников исследования по специальностям было показано, что неврологи ответили верно (17 врачей (50,0 %)) и не верно (17 врачей (50,0 %)) в равной пропорции, а терапевты давали неверный ответ (18 врачей (72,0 %)) в 2,57 раза чаще, чем

правильный (7 врачей (28,0 %)), но статистически значимой разницы между группами достигнуто не было ( $p = 0,15$ ). Интересно, что среди врачей, давших неправильный ответ, практически половина (45,7 %) были уверены в своих знаниях диагностических критериев ГБН.

В соответствии с диагностическими критериями заболевания по МКГБ-III [101], исключаящим ГБН, критерием является рвота. С этим согласны – 24 (72,7 %) участника среди врачей, заявляющих знание этих диагностических критериев. Среди не уверенных в своих знаниях большинство выбрали неверный ответ «светобоязнь» (12 врачей (52,2 %)), который не является абсолютным исключаящим ГБН, поскольку светобоязнь возможна у небольшого числа пациентов с ГБН при отсутствии звукобоязни.

При анализе ответов о лечении ГБН получены следующие результаты. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям [14, 23] для купирования эпизода ГБН целесообразно использовать монокомпонентные НПВС. Препаратом выбора является ибупрофен, уровень убедительности рекомендаций – А. Верно ответили на вопрос о выборе препарата для купирования эпизода ГБН более половины опрошенных врачей (59,3 %). Статистически значимо реже этот ответ давали терапевты по сравнению с неврологами (10 терапевтов (40,0 %) против 25 неврологов (75,5 %),  $p = 0,029$ ). Большинство терапевтов предпочли ответ «парацетамол» (7 терапевтов (28,0 %) против 2 неврологов (5,9 %),  $p = 0,021$ ). Данный препарат имеет меньше НР на желудочно-кишечный тракт, однако он менее эффективен при ГБН (уровень доказательности – только С). Другие 10,0 % участников исследования (4 терапевта (16,0 %) против 2 неврологов (5,9 %),  $p = 0,51$ ) назначают комбинированный препарат «Цитрамон» (парацетамол + ацетилсалициловая кислота + кофеин), хотя в российских и международных клинических рекомендациях комбинированные препараты не рекомендованы при ГБН, так как они повышают риск развития ЛИГБ. Кроме того, 8,5 % опрошенных врачей (2 терапевта (8,0 %) против 3 неврологов (8,8 %),  $p = 0,96$ ) выбрали для купирования эпизода ГБН российский препарат группы антиоксидантов –

«Мексидол» (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Этот ответ является неверным, поскольку антиоксиданты не входят в список ЛС, рекомендованных для купирования эпизода ГБН.

Наиболее эффективными методами немедикаментозной профилактики ГБН (Таблица 6), по мнению опрошенных врачей, являются: нормализация режима сон-бодрствование (23 терапевта (92,0 %) против 24 неврологов (70,6 %),  $p = 0,17$ ); прогулки на свежем воздухе (21 терапевт (84,0 %) против 21 невролога (61,8 %),  $p = 0,15$ ); плавание (9 терапевтов (36,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,32$ ). Эти методы, действительно, являются эффективными, однако только при ЭГБН. При ХГБН уровень убедительности рекомендаций «А», согласно клиническим рекомендациям [14, 23], имеют такие методы как когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ) и нейропсихологическая реабилитация с помощью тренировки с биологической обратной связью (БОС) по электромиографии мышц скальпа и шеи. КПТ доступна в России, в то время как возможность проведения БОС-терапии ограничена вне крупных промышленных городов страны. Так, КПТ рекомендуют своим пациентам более половины опрошенных врачей без статистически значимых различий по специальности (54,2 %: 11 терапевтов (44,0 %) против 21 невролога (61,8 %),  $p = 0,25$ ).

Таблица 6 – Анализ частоты назначения немедикаментозных методов профилактики ГБН во врачебной практике неврологов и терапевтов

| Метод                                              | Частота, абс. (%) |
|----------------------------------------------------|-------------------|
| Нормализация режима сон-бодрствование              | 47 (25,8)         |
| Прогулки на свежем воздухе                         | 43 (23,7)         |
| Когнитивно-поведенческая психотерапия              | 32 (17,6)         |
| Плавание                                           | 20 (11)           |
| Физиотерапия                                       | 11 (6)            |
| Электромиографическая биологическая обратная связь | 11 (6)            |
| Иглорефлексотерапия                                | 11 (6)            |
| Мануальная терапия                                 | 7 (3,9)           |
| ВСЕГО                                              | 182 (100,0)       |

Кроме того, было отмечено, что немедикаментозные методы профилактики с сомнительной эффективностью при ГБН (с уровнем доказательности – С), включая иглорефлексотерапию (3 терапевта (12,0 %) против 8 неврологов (23,5 %),  $p = 0,46$ ) и мануальную терапию (2 терапевта (8,0 %) против 4 неврологов (11,8 %),  $p = 0,81$ ), назначались редко, что согласуется с клиническими рекомендациями [14, 23].

Для медикаментозной профилактики пациентам с частой эпизодической и хронической формами ГБН препаратом выбора, зарегистрированным для этой цели в России, является трициклический антидепрессант – амитриптилин [14, 23]. Различий в ответах терапевтов и неврологов об их выборе препарата для профилактической терапии не было: процент правильного ответа – 50,8 % (14 терапевтов (56,0 %) против 16 неврологов (47,0 %),  $p = 0,57$ ). В тоже время, около 40 % опрошенных врачей предпочитают антидепрессанты других фармакологических групп: селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин (2 терапевта (8,0 %) против 10 неврологов (29,4 %),  $p = 0,17$ ); селективный ингибитор обратного захвата серотонина – эсциталопрам (4 терапевта (16,0 %) против 6 неврологов (17,6 %),  $p = 0,92$ ). Эти ответы были расценены нами как условно правильные, так как они демонстрируют клиническую эффективность при рассматриваемом заболевании. Однако, согласно действующим российским рекомендациям [14, 23], эти группы препаратов должны быть использованы только в случае низкой переносимости и неудовлетворительной эффективности амитриптилина и, соответственно, имеют уровень убедительности рекомендаций – В.

**Ведение пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ».** Согласно результатам анкетирования только н респондент никогда не обсуждает с пациентами с АГ причины развития головной боли. Среди врачей, обсуждающих с пациентами во время консультативного приема эти вопросы, было:

- 39 врачей (66,1 %), которые всегда затрагивают данную тему (14 терапевтов (56,0 %) против 25 неврологов (73,5 %),  $p = 0,26$ );

- 14 врачей (23,7 %), которые уделяют этому вопросу время только на первичном приеме (7 терапевтов (28,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,63$ );
- 5 врачей (8,5 %), которые обсуждают этот вопрос с пациентом иногда (3 терапевта (12,0 %) против 2 невролога (5,9 %),  $p = 0,7$ ).

Около 70 % участников опроса отметили, что знакомы с понятием «клинический фенотип». Статистически значимо чаще этот ответ выбирали неврологи (11 терапевтов (44,0 %) против 30 неврологов (88,2 %),  $p = 0,0003$ ). Однако, число участников, знакомых с клиническим фенотипом «ГБН+АГ», было ниже и составило 45,8 %. Интересно, что уменьшение числа утвердительных ответов в общей выборке было обусловлено ответами преимущественно неврологов, а не терапевтов (9 терапевтов (36,0 %) против 18 неврологов (52,9 %),  $p = 0,36$ ). Большинство терапевтов, знакомых с понятием фенотипа в целом, были осведомлены и о существовании фенотипа «ГБН+АГ».

Только 5 врачей (8,5 %), все они терапевты (5 терапевтов (20,0 %),  $p = 0,007$ ), признались, что ранее не знали о понятии «клинический фенотип». Соответственно, эти терапевты не знали и о существовании фенотипа «ГБН+АГ». Отметим, что кроме них о фенотипе «ГБН+АГ» ничего не знала еще одна шестая часть неврологов (5 терапевтов (20,0 %) против 6 неврологов (17,7 %),  $p = 0,77$ ).

Ответы участников о триггерах подъема АД и триггерах развития эпизода головной боли представлены в таблицах 7А и 7Б. Психоэмоциональный стресс был, по мнению участников, главным триггером как повышения АД, так и эпизодов головной боли, как в практике терапевтов, так и в практике неврологов. Так, психоэмоциональный стресс, как фактор, провоцирующий подъем АД у пациентов с АГ, отметили 58 респондентов (98,3 %: 25 терапевтов (100,0 %) против 33 неврологов (97,0%),  $p=0,85$ ), и как фактор, провоцирующий начало эпизода головной боли – 55 респондентов (93,2 %: 24 терапевта (96,0 %) против 31 невролога (91,2 %),  $p = 0,75$ ). В меньшей степени, но также существенным, триггером было указано изменение режима сон-бодрствование. Так, нарушение сна, как триггер повышения АД, указали 29 респондентов (49,2 %: 10 терапевтов (40,0 %) против 19 неврологов (55,9 %),  $p = 0,3$ ), а недостаточный сон, как триггер

эпизода головной боли – 39 респондентов (66,1 %: 15 терапевтов (60,0 %) против 24 неврологов (70,6 %),  $p = 0,49$ ) у пациентов с АГ. Было показано, что почти четверть опрошенных врачей (23,7 %) указали самую головную боль как триггер подъема АД у своих пациентов с АГ (6 терапевтов (24,0 %) против 8 неврологов (23,5 %),  $p = 0,98$ ).

Таблица 7А – Анализ триггеров повышения АД у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», отмеченных в практике неврологов и терапевтов

| Триггер                         | Частота, абс. (%) |
|---------------------------------|-------------------|
| Психоэмоциональный стресс       | 58 (47,5)         |
| Нарушение сна                   | 29 (23,8)         |
| Интенсивная физическая нагрузка | 18 (14,7)         |
| Головная боль                   | 14 (11,5)         |
| Приём препаратов                | 3 (2,5)           |
| ВСЕГО                           | 122 (100,0)       |

Таблица 7Б – Анализ триггеров развития эпизода головной боли у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», отмеченных в практике неврологов и терапевтов

| Триггер                          | Частота, абс. (%) |
|----------------------------------|-------------------|
| Психоэмоциональный стресс        | 55 (31,6)         |
| Недостаточный сон                | 39 (22,4)         |
| Длительное вынужденное положение | 32 (18,4)         |
| Резкое изменение метеоусловий    | 25 (14,4)         |
| Духота                           | 12 (6,9)          |
| Вестибулярные нагрузки           | 3 (1,7)           |
| Яркий свет, блеск, мерцание      | 3 (1,7)           |
| Подъём тяжестей                  | 3 (1,7)           |
| Шум                              | 1 (0,6)           |
| Избыточный сон                   | 1 (0,6)           |
| ВСЕГО                            | 174 (100,0)       |

Дополнительно проанализирована приверженность практикующих врачей к измерению АД. Ответили, что не измеряют АД пациентам с жалобами на головную боль, только 5 участников (8,5 %: 1 терапевт (4,0 %) против 4 неврологов (11,8 %),  $p = 0,6$ ). Большинство врачей (67,8 %: 18 терапевтов (72,0 %) против 22 неврологов (64,7 %),  $p = 0,64$ ) измеряют АД пациентам с жалобами на головную боль на каждом приеме, остальные участники (20,3 %: 5 терапевтов (20,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,97$ ) – только по показаниям, в частности – при наличии дополнительных жалоб или отягощенном анамнезе по АГ.

Интересно, что по наблюдениям опрошенных врачей все их пациенты связывают головную боль с повышением АД. Одна пятая часть (20,0 %) участников исследования считают, что такую связь их пациенты выстраивают всегда (8 терапевтов (32,0 %) против 4 невролога (11,8 %),  $p = 0,19$ ), однако, большинство (80,0 %: 17 терапевтов (68,0 %) против 30 неврологов (88,2 %),  $p = 0,19$ ) указали, что их пациенты не считают связь между повышением АД и головной болью абсолютной и обязательной.

Участникам настоящего исследования было предложено выбрать наиболее безопасное ЛС из каждой фармакологической группы, которая может использоваться для лечения клинического фенотипа «ГБН+АГ».

В группу гипотензивных препаратов были включены: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; антагонисты рецепторов ангиотензина II; бета-блокаторы; диуретики. Статистически значимых различий между выбором ЛС терапевтами и неврологами не было ( $p > 0,05$ ). Участники чаще назначают гипотензивные ЛС, которые «редко» вызывают НР в виде головной боли [16]: эналаприл – 30,5 % (8 терапевтов (32,0 %) против 10 неврологов (29,4 %),  $p = 0,87$ ); бисопролол – 25,4 % (5 терапевтов (20,0 %) против 10 неврологов (29,4 %),  $p = 0,54$ ); лозартан – 37,3 % (10 терапевтов (40,0 %) против 12 неврологов (35,3 %),  $p = 0,76$ ). Гипотиазид, «очень редко» ассоциированный с риском развития головной боли, выбрали 6,8 % участников (2 терапевта (8,0 %) против 2 неврологов (5,9 %),  $p = 0,9$ ). Полученные нами

результаты свидетельствуют о том, что терапевты и неврологи осведомлены о современных подходах к лечению АГ у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН+АГ» и риске провокации головной боли гипотензивными ЛС.

В группу обезболивающих препаратов были включены: НПВС (селективные и неселективные) и противоэпилептические препараты.

Ибупрофен (препарат выбора терапии эпизода ГБН) выбрали 44,0 % опрошенных врачей (13 терапевтов (52,0 %) против 13 неврологов (38,2 %),  $p = 0,37$ ), что можно считать условно правильным ответом, так как при эпизодическом приеме, как правило, ибупрофен не влияет на уровень АД, а повышает его только при длительном приеме. Длительный прием (более 15 дней в месяц) ибупрофена запрещен при головных болях, включая ГБН, в связи с высоким риском развития ЛИГБ [16, 32].

Ацетилсалициловую кислоту при клиническом фенотипе «ГБН+АГ» рекомендуют 11 врачей (18,6 %, 2 терапевта (8,0 %) против 9 неврологов (26,5 %),  $p = 0,23$ ), что также является правильным ответом, так как данное ЛС не оказывает влияния на уровень АД.

В тоже время, больше трети участников выбрали нерекомендуемые при фенотипе «ГБН+АГ» ЛС: НПВС – целекоксиб (18,6 %, 4 терапевта (16,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,97$ ); противоэпилептический препарат – габапентин (18,6 %, 6 терапевтов (24,0 %) против 5 неврологов (14,7 %),  $p = 0,74$ ). Согласно инструкции к этим ЛС, их назначение сопряжено с высокой частотой лекарственно-индуцированного повышения АД.

**Существующие проблемы в ведении пациентов с головной болью и с фенотипом «ГБН + АГ» в неврологической и терапевтической практике.** При оценке условий и возможностей при работе с пациентами, жалующимися на головную боль, участниками были поставлены следующие средние оценки по пятибалльной шкале (Таблица 8). Средняя оценка соответствия оказываемой медицинской помощи стандартам лечения ГБН на уровне первичного звена здравоохранения (в терапевтической и неврологической практике) составила ЛИГБ [32].

Таблица 8 – Мнение неврологов и терапевтов об общих подходах к ведению пациентов с головной болью

| Критерий                                                                                                                                                                       | Общая<br>оценка                                         | Оценка<br>терапевтов    | Оценка<br>неврологов    | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                | (M ± σ, Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |                         |                         |      |
| Соответствие оказываемой<br>медицинской помощи стандартам<br>лечения                                                                                                           | 3,46 ± 0,75<br>4 [3; 4]                                 | 3,6 ± 0,7<br>4 [3; 4]   | 3,35 ± 0,77<br>3 [3; 4] | 0,38 |
| Доступность в аптечной сети<br>лекарственных препаратов для лечения<br>головной боли без рецепта врача                                                                         | 4,05 ± 0,82<br>4 [4; 5]                                 | 4,12 ± 0,97<br>4 [4; 5] | 4,0 ± 0,69<br>4 [4; 4]  | 0,35 |
| Доступность в аптечной сети<br>лекарственных препаратов для лечения<br>головной боли по рецепту врача                                                                          | 4,17 ± 0,67<br>4 [4; 5]                                 | 4,16 ± 0,75<br>4 [4; 5] | 4,18 ± 0,63<br>4 [4; 5] | 0,92 |
| Наличие узких квалифицированных<br>специалистов по лечению боли в<br>регионе                                                                                                   | 3,2 ± 1,01<br>3 [3; 4]                                  | 3,08 ± 1,08<br>3 [3; 4] | 3,29 ± 0,97<br>3 [3; 4] | 0,4  |
| Возможность применения<br>немедикаментозной профилактики<br>головной боли (наличие специалистов<br>для проведения иглорефлексотерапии,<br>ботулинотерапии, массажа, ЛФК и др.) | 3,27 ± 0,83<br>3 [3; 4]                                 | 3,2 ± 0,91<br>3 [3; 4]  | 3,32 ± 0,77<br>3 [3; 4] | 0,71 |
| Назначение медикаментозной<br>профилактической терапии головной<br>боли                                                                                                        | 3,44 ± 0,86<br>4 [3; 4]                                 | 3,36 ± 0,99<br>4 [3; 4] | 3,5 ± 0,75<br>3 [3; 4]  | 0,98 |
| Просветительская работа среди<br>пациентов и членов их семьи                                                                                                                   | 2,97 ± 0,8<br>3 [2; 4]                                  | 2,88 ± 0,78<br>3 [2; 3] | 3,03 ± 0,83<br>3 [2; 4] | 0,63 |
| Помощь комплексная<br>(консультирование и ведение<br>несколькими специалистами)                                                                                                | 3,0 ± 0,89<br>3 [3; 4]                                  | 3,12 ± 1,01<br>3 [3; 4] | 2,91 ± 0,79<br>3 [2; 3] | 0,27 |
| Психологическая и эмоциональная<br>поддержка пациентов с головной болью                                                                                                        | 2,76 ± 0,95<br>3 [2; 3]                                 | 2,8 ± 1,0<br>3 [2; 3]   | 2,74 ± 0,93<br>3 [2; 3] | 0,81 |

Наличие квалифицированных специалистов для проведения профилактической немедикаментозной терапии ГБН в регионах также было изучено нами на основании мнения участников настоящего исследования. В частности, доступность иглорефлексотерапии, ботулинотерапии, массажа, лечебной физкультуры оценена как низкая ( $3,27 \pm 0,83$  балла), а психологическая помощь и КПТ оценены как малодоступные методы ( $2,76 \pm 0,95$  балла).

Заключительным вопросом был выбор наиболее удобного для респондентов способа получения информации о фенотипе «ГБН + АГ». Наиболее востребованным способом стала необходимость подготовки методических рекомендаций для врачей (Таблица 9). Интересно, что неврологи статистически значимо чаще высказывали свою заинтересованность в участии в занятиях, посвященных проблеме головной боли, на школах для пациентов с АГ ( $p = 0,016$ ), а также готовность освещать и обсуждать вопросы коморбидности головной боли и АГ на научно-практических конференциях ( $p = 0,002$ ).

Таблица 9 – Анализ доступности способов получения информации для врачей терапевтов и неврологов

| Метод                                                                  | Общая<br>оценка                                       | Оценка<br>терапевтов    | Оценка<br>неврологов    | p     |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
|                                                                        | М ± σ, Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ), баллы |                         |                         |       |
| Учебное пособие для врачей                                             | 4,54 ± 0,82<br>5 (4; 5)                               | 4,56 ± 0,87<br>5 (5; 5) | 4,53 ± 0,79<br>5 (4; 5) | 0,7   |
| Школа головной боли для пациентов                                      | 4,39 ± 0,97<br>5 (4; 5)                               | 4,08 ± 1,19<br>5 (3; 5) | 4,62 ± 0,7<br>5 (4; 5)  | 0,14  |
| Школа головной боли для врачей                                         | 4,3 ± 1,05<br>5 (4; 5)                                | 4,08 ± 1,19<br>4 (4; 5) | 4,47 ± 0,93<br>5 (4; 5) | 0,19  |
| Освещение вопросов коморбидности<br>головной боли и АГ на конференциях | 4,3 ± 0,97<br>5 (4; 5)                                | 3,8 ± 1,08<br>4 (3; 5)  | 4,68 ± 0,68<br>5 (5; 5) | 0,002 |
| Секция «Головная боль» на Школах<br>для пациентов с АГ                 | 4,24 ± 1,18<br>5 (4; 5)                               | 3,68 ± 1,49<br>4 (3; 5) | 4,65 ± 0,65<br>5 (4; 5) | 0,016 |

### **3.2 Исследование клинической характеристики фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония»**

**Анамнез жизни.** При оценке образа жизни всех участников исследования (N = 91: основная группа – 30 пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», сопоставимая группа – 30 пациентов с АГ, контрольная группа – 30 здоровых добровольцев) оценивались вредные привычки (прием алкоголя, табакокурение и употребление поваренной соли), а также уровень ежедневной физической активности, как модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. [13] пациентам с АГ с целью улучшения контроля над течением заболевания следует ограничить употребление алкоголя: для мужчин верхняя допустимая граница составляет 14 единиц в неделю, для женщин – 8 единиц в неделю. Статистически значимых различий в употреблении алкоголя между сравниваемыми группами не найдено ( $p = 0,294$ ). Так, не принимали алкоголь-содержащие напитки около четверти участников в равной пропорции в каждой группе ( $p = 0,914$ ). Среди участников исследования превышение пороговых значений отмечено только у 6 человек (6,6 %), причем они имели повышенные цифры АД (2 пациента (6,6 %) с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» против 4 пациентов (13,3 %) с АГ,  $p = 0,111$ ), в то время как среди контрольной группы лиц злоупотребляющих алкоголем не было ( $p = 0,048$ ).

Табакокурение (на время проведения настоящего исследования или прекращение курения в течение последнего года), как известно, является одним из широко распространённых факторов сердечно-сосудистого риска. Более половины участников исследования – 53 человека (58,0 %) – никогда не курили. Однако, число некурящих людей в контрольной группе было статистически значимо выше, чем в основной группе ( $p = 0,047$ ). Курили во время проведения настоящего исследования треть всех участников (11 человек (36,7 %) основной группы против 9 человек (30,0 %) сопоставимой группы и против 6 человек (19,4 %) контрольной группы,  $p = 0,319$ ). Стаж курильщика в общей выборке

составил от 2 до 50 лет, средний стаж –  $16,6 \pm 10,9$  лет (медиана – 12 [10; 25] лет),  $p = 0,146$ . Число выкуриваемых сигарет в день варьировало от 2 до 20 штук, среднее число –  $13,3 \pm 5,5$  сигарет (медиана – 15 [10; 20] сигарет),  $p = 0,285$ .

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. [13] пациентам с АГ рекомендовано снижение потребления поваренной соли до 5 г в сутки, то есть рекомендовано соблюдение низкосолевой диеты. Среди участников исследования низкосолевой диеты придерживались лишь 19 человек (20,9 %),  $p = 0,784$ . Из них 11 пациентов с АГ, что составило менее 1/5 части (18,3 %) от общего числа пациентов с АГ. В то же время, об избыточном потреблении соли (со слов участников – «подсаливание любой пищи до снятия пробы») указали при сборе анамнеза их жизни 12 человек (13,2 %: 8 человек (26,7 %) основной группы против 9 человек (10,0 %) сопоставимой группы и против 1 человека (3,2 %) контрольной группы,  $p = 0,021$ ).

Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. [13] с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с АГ необходима аэробная физическая активность (умеренная – 150 минут в неделю либо интенсивная – 75 мин в неделю). При сборе анамнеза умеренной считалась физическая нагрузка, которую можно выдержать в течение 60 минут, а интенсивной – нагрузка, при которой через 30 минут появляется усталость. Уровни физической активности по группам сравнения представлены в таблице 10. Было показано, что около половины всех участников исследования получают умеренный уровень физической нагрузки в течение последних трех месяцев ( $p = 0,866$ ). Однако, 43,3 % участников основной группы отметили низкий уровень физической активности, что было статистически значимо выше, чем в сопоставимой (20,0 %,  $p = 0,047$ ) и контрольной (16,1 %,  $p = 0,02$ ) группах.

Таблица 10 – Уровень физической активности в группах сравнения

| Уровень физической активности | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 30 | Сопоставимая группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 30 | Контрольная группа <sup>3</sup> ,<br>n = 31 | p                                                                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Частота, абс. (%)                                     |                                                  |                                             |                                                                                             |
| Низкая                        | 13 (43,3)                                             | 6 (20,0)                                         | 5 (16,1)                                    | 0,034*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,047*<br>p <sub>1,3</sub> = 0,02*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,694 |
| Умеренная                     | 14 (46,7)                                             | 16 (53,3)                                        | 16 (51,6)                                   | 0,866                                                                                       |
| Интенсивная                   | 3 (10,0)                                              | 8 (26,7)                                         | 10 (32,3)                                   | 0,101                                                                                       |

**Антропометрические показатели.** Среди всех участников исследования (N = 91: основная группа – 30 пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», сопоставимая группа – 30 пациентов с АГ, контрольная группа – 31 здоровый доброволец) показатель роста варьировал от 148 см до 190 см, в среднем составил  $169,5 \pm 9,8$  см, медиана роста – 169 [162; 176] см. При этом показатели роста мужчин попали в диапазон от 163 см до 190 см, средний рост мужчин составил  $178,6 \pm 6,8$  см, медиана – 178 [173; 183] см, а рост женщин, соответственно, был ниже – от 148 см до 177 см, средний рост –  $163,7 \pm 6,4$  см, медиана – 164 [159; 168] см,  $p < 0,0001$ .

Вес участников исследования варьировал от 50 кг до 156 кг, средний вес составил  $86,3 \pm 21,5$  кг, медиана веса – 85 [70; 97] кг. При этом, вес мужчин также был ожидаемо выше веса женщин:  $95,1 \pm 19,0$  кг (медиана – 90 [84; 101] кг) против  $80,8 \pm 21,3$  кг (медиана – 77 [65; 92] кг),  $p < 0,001$ .

Антропометрическая характеристика общей выборки по группам представлена в таблице 11. Показатели роста в основной, сопоставимой и контрольной группах статистически значимо не различались ( $p = 0,825$ ), а показатели веса статистически значимо различались между собой ( $p = 0,002$ ). Рассчитывался ИМТ как наиболее доступный и информативный показатель общего ожирения. Важно отметить, что общее ожирение является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому в клинических

рекомендациях Российского кардиологического общества 2020 г. [13] пациентам с АГ рекомендовано стремиться к значениям ИМТ, близким к норме: 20–24,9 кг/м<sup>2</sup>. В общей выборке средний ИМТ участников составил  $29,9 \pm 6,6$  кг/м<sup>2</sup>, медиана 28,7 (24,9; 34,9) кг/м<sup>2</sup>, что превышало верхние границы нормы и указывало на предожирение (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Максимальное значение ИМТ было 51,5 кг/м<sup>2</sup>, что соответствовало ожирению третьей степени (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>). Средние значения ИМТ среди мужчин и женщин статистически не различались ( $p = 0,842$ ). При сравнении этого показателя в группах наблюдения было показано, что средний ИМТ у пациентов с АГ в основной и сопоставимой группах был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,00008$ ).

Таблица 11 – Антропометрические показатели в группах сравнения

| Показатель              | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 30 |                                       | Сопоставимая<br>группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 30 |                                       | Контрольная<br>группа <sup>3</sup> ,<br>n = 31 |                                     | p                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | M ± σ, Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )        |                                       |                                                     |                                       |                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| Рост, см                | 168,6 ± 9,4<br>168 [162; 173]                         |                                       | 169,5 ± 10,3<br>168 [162; 178]                      |                                       | 170,2 ± 9,9<br>170 [162; 177]                  |                                     | 0,825                                                                                                                                                                                                                         |
| Вес, кг                 | 93,4 ± 19,9<br>89 [82; 110]                           |                                       | 89,8 ± 24,6<br>87 [73; 100]                         |                                       | 76,0 ± 15,8<br>76 [65; 86]                     |                                     | 0,002*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,387<br>p <sub>1,3</sub> = 0,001*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,014*                                                                                                                                  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 32,8 ± 6,4<br>32,4 [27,4; 37,4]                       |                                       | 31,1 ± 7,3<br>30,5 [26,0; 35,0]                     |                                       | 26,0 ± 3,6<br>25,8 [23,3; 28,0]                |                                     | 0,00008*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,231<br>p <sub>1,3</sub> = 0,00002*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,003*                                                                                                                              |
| Окружность<br>талии, см | M = 8<br>108,0 ± 12,9<br>112 [98; 118]                | Ж = 22<br>98,9 ± 17,5<br>94 [90; 110] | M = 12<br>104,0 ± 17,2<br>99 [93; 107]              | Ж = 18<br>99,6 ± 19,6<br>95 [88; 110] | M = 15<br>92,1 ± 9,4<br>87 [84; 100]           | Ж = 16<br>78,1 ± 9,1<br>75 [71; 86] | M (мужчины)<br>0,012*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,297<br>p <sub>1,3</sub> = 0,006*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,045*<br>Ж (женщины)<br>0,00015*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,87<br>p <sub>1,3</sub> = 0,0001*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,0005* |

Важным фактором сердечно-сосудистого риска, помимо общего ожирения, является ожирение по центральному типу. Скрининговым методом его оценки является измерение окружности талии. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества 2020 г. [13] рекомендованными показателями окружности талии для пациентов с АГ являются значения  $< 94$  см у мужчин и  $< 80$  см у женщин. В общей выборке средняя окружность талии как у мужчин ( $99,8 \pm 14,7$  см; медиана – 98 [87; 106] см), так и у женщин ( $93,2 \pm 18,7$  см; медиана – 92 [80; 102] см) были значимо выше в основной и сопоставимой группах по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,012$  и  $p = 0,00015$ , соответственно), что превышало рекомендуемые показатели.

Наличие ожирения устанавливалось участнику исследования в случае, если окружность талии превышала 102 см для мужчин и 88 см для женщин в сочетании с  $\text{ИМТ} \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, ожирение было диагностировано у 45,0 % (41 человек) участников исследования (межгрупповое сравнение –  $p = 0,000024$ ). Степень ожирения определялась согласно общепринятым границам ИМТ (Таблица 12).

Таблица 12 – Степень ожирения в группах сравнения

| Степень ожирения                    | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 30 | Сопоставимая<br>группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 30 | Контрольная<br>группа <sup>3</sup> ,<br>n = 31 | p                                                                                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Частота, абс. (%)                                     |                                                     |                                                |                                                                                             |
| Первая (30–34,9 кг/м <sup>2</sup> ) | 8 (26,7)                                              | 9 (30,0)                                            | 3 (9,7)                                        | 0,12                                                                                        |
| Вторая (35–39,9 кг/м <sup>2</sup> ) | 8 (26,7)                                              | 5 (16,7)                                            | 1 (3,2)                                        | 0,039*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,347<br>p <sub>1,3</sub> = 0,01*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,078  |
| Третья (≥ 40 кг/м <sup>2</sup> )    | 5 (16,7)                                              | 2 (6,7)                                             | 0 (0)                                          | 0,049*<br>p <sub>1,2</sub> = 0,228<br>p <sub>1,3</sub> = 0,018*<br>p <sub>2,3</sub> = 0,144 |

Были обнаружены статистически значимые различия между основной и контрольной группами. Тяжелое ожирение (второй и третьей степени) статистически значимо чаще встречалось среди пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с представителями контрольной группы ( $p = 0,01$  и  $p = 0,018$ , соответственно).

**Течение гипертонической болезни.** Среди всех 60 пациентов с АГ (основная и сопоставимая группы), принявших участие в исследовании, средний стаж гипертонической болезни на момент включения пациента в исследование составил  $14,1 \pm 11,3$  лет, медиана стажа – 11 [5; 19] лет. Возраст дебюта АГ в исследуемой выборке варьировал от 13 до 59 лет, в среднем –  $39,2 \pm 11,6$  лет, медиана возраста дебюта АГ – 41 [34; 48] год. Возраст установки АГ (постановки диагноза гипертонической болезни) запаздывал от возраста дебюта заболевания на 5–10 лет. Возраст первичной диагностики АГ (гипертонической болезни) варьировал в диапазоне от 13 до 62 лет, в среднем –  $43,4 \pm 11,4$  лет, медиана возраста постановки клинического диагноза – 46 [37; 50] лет. Значения этих показателей в основной и сопоставимой группах представлены в таблице 13 и статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 13 – Характеристика анамнеза гипертонической болезни

| Показатель                                          | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ), n = 30  | Сопоставимая группа <sup>2</sup><br>(АГ), n = 30 | p     |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|
|                                                     | М ± σ, Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ], лет |                                                  |       |
| Стаж гипертонической болезни                        | 12,4 ± 12,4<br>6 [3; 17]                            | 15,8 ± 9,9<br>15 [10; 22]                        | 0,06  |
| Возраст дебюта АГ                                   | 40,6 ± 11,7<br>45 [35; 48]                          | 37,8 ± 11,5<br>39 [30; 44]                       | 0,216 |
| Возраст постановки диагноза гипертонической болезни | 44,5 ± 11,7<br>48 [40; 51]                          | 42,3 ± 11,3<br>45 [35; 50]                       | 0,318 |

Результаты анализа сведений, определяющих стадию гипертонической болезни в группах наблюдения, представлены в таблицах 14А и 14Б, и подтверждают сопоставимость основной и сопоставимой групп ( $p > 0,05$ ).

Таблица 14А – Поражение органов мишеней у пациентов основной и сопоставимой групп

| Поражение органа мишени      | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ), n = 13 | Сопоставимая группа<br><sup>2</sup> (АГ), n = 16 | p     |
|------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|
|                              | Частота, абс. (%)                                  |                                                  |       |
| Гипертрофия левого желудочка | 12 (92,3)                                          | 16 (100)                                         | 0,259 |
| Выраженная ретинопатия       | 6 (46,2)                                           | 6 (37,5)                                         | 0,638 |
| Альбуминурия                 | 4 (30,8)                                           | 4 (25,0)                                         | 0,730 |
| Артериальная жесткость       | 6 (46,2)                                           | 7 (43,8)                                         | 0,897 |

Таблица 14Б – Ассоциированные клинические состояния у пациентов основной и сопоставимой групп

| Ассоциированное клиническое состояние                         | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 4 | Сопоставимая группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 6 | p     |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------|
|                                                               | Частота, абс. (%)                                    |                                                 |       |
| Цереброваскулярные заболевания                                | 2 (50,0)                                             | 3 (50,0)                                        | 1,0   |
| Ишемическая болезнь сердца                                    | 3 (75,0)                                             | 6 (100,0)                                       | 0,197 |
| Наличие атероматозных бляшек при визуализации (стеноз > 50 %) | 1 (25,0)                                             | 1 (16,7)                                        | 0,747 |
| Сердечная недостаточность                                     | 4 (100,0)                                            | 5 (82,3)                                        | 0,389 |
| Заболевания периферических артерий                            | 0 (0,0)                                              | 2 (33,3)                                        | 0,197 |
| Фибрилляция предсердий                                        | 1 (25,0)                                             | 0 (0,0)                                         | 0,197 |
| Тяжелая хроническая болезнь почек                             | Критерий исключения                                  |                                                 |       |
| Сахарный диабет                                               | Критерий исключения                                  |                                                 |       |

Распределение исследуемой выборки по стадиям гипертонической болезни было следующим: I стадия – 35,0 % (21 человек), II стадия – 48,3 % (29 человек), III стадия – 16,7 % (10 человек). Среди пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» частота I и II стадии была одинакова: по 43,3 % (по 13 человек), а среди участников сопоставимой группы преобладали пациенты со II стадией (26,7 % (8 человек) против 53,3 % (16 человек)). Однако, статистически значимых различий по стадиям гипертонической болезни между основной и сопоставимой группами найдено не было ( $p = 0,387$ ).

Пациенты с АГ 1 степени составили 88,3 % (53 человека) в общей выборке: 83,3 % (25 человек) и 93,3 % (28 человек) в группах «ГБН + АГ» и «АГ», соответственно. Пациенты с АГ 2 степени составили 11,7 % (7 человек) в общей выборке: 16,7 % (5 человек) и 6,7 % (2 человека) в группах «ГБН + АГ» и «АГ», соответственно. Пациенты с АГ 3 степени в исследовании участие не принимали, так как это являлось критерием исключения. Статистически значимых различий по степени АГ между основной и сопоставимой группами найдено не было ( $p = 0,232$ ).

При анализе анамнестических данных были выявлены четыре основных триггера повышения АД (Таблица 15) у обследованных пациентов: психоэмоциональный стресс, интенсивная физическая нагрузка, головная боль и нарушения сна.

Таблица 15 – Триггеры повышения АД в общей выборке и группах сравнения

| Триггер             | Общая<br>выборка,<br>n = 60 | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 30 | Сопоставимая<br>группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 30 | p      |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------|
|                     | Частота, абс. (%)           |                                                       |                                                     |        |
| Стресс              | 33 (55,0)                   | 18 (60,0)                                             | 15 (50,0)                                           | 0,51   |
| Физическая нагрузка | 25 (41,7)                   | 11 (36,7)                                             | 16 (53,4)                                           | 0,51   |
| Головная боль       | 22 (36,7)                   | 18 (60,0)                                             | 4 (13,4)                                            | 0,002* |
| Нарушения сна       | 21 (35,0)                   | 11 (36,7)                                             | 10 (33,4)                                           | 0,83   |

Наследственный анамнез по АГ удалось выяснить у 86 (94,5 %) участников исследования, включая группу контроля, основную и сопоставимые группы. Из них 12 (13,2 %) человек сообщили об отсутствии АГ у родственников первой и второй степени родства, при этом неотягощенный наследственный анамнез статистически значимо чаще прослеживался в контрольной группе (11 (35,5 %) респондентов,  $p < 0,00001$ ). У 59 (64,8 %) участников исследования анамнез по АГ был отягощен по материнской линии (21 (70,0 %) пациент с «ГБН + АГ» против 24 (80,0 %) пациентов с АГ против 14 (45,2 %) здоровых добровольцев,  $p = 0,014$ ); у 28 (30,8 %) – по отцовской линии (12 (40,0 %) пациентов с «ГБН + АГ» против 12 (40,0 %) пациентов с АГ против 4 (12,9 %) здоровых добровольцев,  $p = 0,03$ ). Треть участников – 29 (31,9 %) – сообщили, что АГ диагностирована также и у сибсов (братьев или сестер) – 13 (43,3 %) пациентов с «ГБН + АГ» против 9 (30,0 %) пациентов с АГ против 7 (22,6 %) здоровых добровольцев ( $p = 0,22$ ).

**Течение головной боли напряжения.** Среди 30 обследованных пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» (основная группа) средний стаж ГБН на момент включения в исследование составил  $17,8 \pm 11,1$  лет, медиана стажа – 19 [8; 27] лет. Возраст дебюта ГБН в исследуемой выборке варьировал от 17 до 55 лет, в среднем –  $34,7 \pm 10,5$  лет, медиана возраста дебюта ГБН составила 35 [26; 42] лет. Возраст постановки диагноза ГБН в исследуемой выборке варьировал от 28 до 63 лет, в среднем –  $47,8 \pm 8,5$  лет, медиана возраста постановки диагноза ГБН составила 49 [44; 53] лет. В среднем диагностика ГБН запаздывала от момента дебюта заболевания на 10–15 лет. У 8 пациентов (26,7%) диагноз ГБН и, соответственно, фенотипа «ГБН + АГ» был установлен впервые в рамках настоящего исследования, что можно продемонстрировать следующим клиническим примером.

#### ***Клинический пример 1 [38].***

*Пациентка А., 56 лет, обратилась в Отделение общей врачебной практики КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого по поводу хронических головных болей по типу «обруча» смешанного (как пульсирующего, так и давящего)*

характера, умеренно выраженной интенсивности; учащения числа таких эпизодов и увеличение их продолжительности до суток.

*Anamnes morbi:* Дебют головной боли примерно в 30-летнем возрасте. Пациентка на медицинские консультации не ходила, занималась лечением самостоятельно. Для купирования эпизодов принимала комбинированные препараты (ненаркотический анальгетик + миорелаксант (метамизол натрия, дротаверин, питофенон, фенпивериния бромид)), однако эффект от приема препарата носил преходящий характер. Клинического диагноза какой либо первичной головной боли пациентке не устанавливали. Из дополнительных медикаментозных методов лечения получала единичные курсы антидепрессантов (амитриптилин, пипофезин), с малой продолжительностью приема (менее 1 месяца) в виду низкого комплаенса. Из дополнительных немедикаментозных методов – разовые курсы иглорефлексотерапии с удовлетворительным, но непродолжительным эффектом.

Только через 13 лет после дебюта головных болей пациентка стала акцентировать на них свое внимание, как раз тогда была диагностирована гипертоническая болезнь. В связи с этим, пациентка установила причинно-следственную связь между повышением АД и развитием эпизода головной боли. Со слов, пациентка «предсказывала» подъем АД по таким симптомам, как звон в ушах, головная боль с покраснением лица и напряжением перикраниальных мышц. Тем не менее, по ходу развития и течения гипертонической болезни, связь между повышением АД и эпизодами головной боли стала ослабевать или вовсе исчезать, а самолечение более не купировало эпизоды головной боли, что беспокоило пациентку и вынудило обратиться на консультацию к кардиологу нашей клиники. Для уточнения типа головной боли пациентка была направлена к неврологу.

Со слов, в дебюте заболевания эпизоды головных болей беспокоили пациентку от 1 до 3 раз в неделю (то есть менее 15 эпизодов в месяц). К моменту обращения (также со слов) головная боль возникает от 4 до 6 раз в неделю (более 15 эпизодов в месяц). Пациентка отмечает, что частота эпизодов и интенсивность головной боли существенно возрасли 3 месяца назад после

сильного эмоционального потрясения – смерть супруга в результате осложнений COVID-19. Сама пациентка перенесла пневмонию, ассоциированную с COVID-19, со среднетяжелым течением в январе 2021 г. В анамнезе гипертонической болезни уточнено, что в апреле 2021 г. перенесла гипертонический криз с максимальным подъемом АД до 200 / 110 мм рт. ст., с госпитализацией в кардиологическое отделение Краевой клинической больницы г. Красноярск. На момент обращения к неврологу пациентке установлен клинический диагноз сопутствующего заболевания: «I10 Гипертоническая болезнь II стадия. Риск 3 (высокий риск). Медикаментозно адаптирована к цифрам АД 110 / 60 мм рт. ст.».

История возникновения и течения фенотипа «ГБН + АГ» у пациентки А., 56 лет, представлена на рисунке 9.

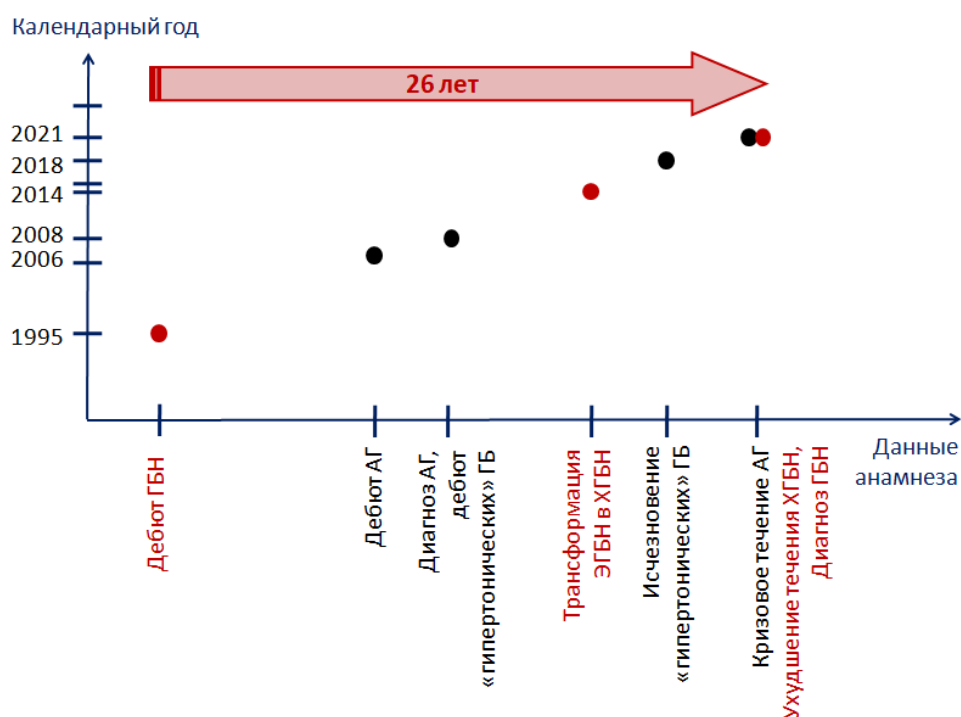


Рисунок 9 – История развития фенотипа «ГБН + АГ» у пациентки А., 56 лет

Наследственный анамнез: отягощен по материнской линии как по ГБН (у матери ГБН с 30–40 лет), так и по АГ (дебют после 45 лет). Пациентка – единственный ребенок в семье.

*Anamnes vitae: Пациентка – житель сельской местности, в настоящее время не работает. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) отрицает. Уровень привычной физической активности – низкий, а после смерти мужа – минимальный, ухаживают за пациенткой ее дети.*

*Средняя интенсивность ГБН по шкале ВАШ 3–5 баллов (умеренная).*

*Неврологический статус:*

*Сознание – ясное. Критика и интеллект сохранены. Эмоционально лабильна, но доброжелательна. Высокий уровень нейротизма (57 баллов) по ШЭВ. Астено-депрессивный синдром: высокие показатели личностной и ситуативной тревожности (по тесту Спилбергера 74 и 76 баллов, по методике самооценки «ТФАР» 15 баллов общей личностной тревожности); явно выраженная депрессия, «большой депрессивный эпизод» (по шкале депрессии Бека 38 баллов, по шкале депрессии Гамильтона – 20 баллов).*

*ЧМН: интактны.*

*Двигательная сфера: при пальпации отмечается напряжение перикраниальных мышц (височные – 2–3 балла; трапецевидные – 4 балла; мышцы задней поверхности шеи – 3 балла). Атрофии мышечных тканей нет. Объем активных и пассивных движений конечностей – полный, тонус мышц – нормальный, сила – по 5 баллов. Рефлексы с верхних и нижних конечностей живые, симметричные. Патологических рефлексов нет.*

*Чувствительная сфера: поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. Отмечена локальная болезненность при пальпации перикраниальных мышц. Менингеальных знаков нет.*

*Координаторная сфера: пальце-носовую и колено-пяточную пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчива.*

*Соматический статус:*

*Состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной окраски, периферических отеков нет. Рост 160, вес 69, ИМТ = 27 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела). Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны*

ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 65 в мин. АД на момент осмотра 124 / 70 мм рт. ст.

*Дополнительные методы исследования:*

*Клинический анализ крови:* гемоглобин – 125 г/л; эритроциты –  $3,95 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты –  $6,97 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – 10 мм/ч; тромбоциты –  $227 \cdot 10^9$ /л.

*Биохимический анализ крови:* глюкоза – 5,56 ммоль/л; креатинин – 86 мкмоль/л; мочевины – 6,3 ммоль/л; АЛТ – 21,7 Ед/л; АСТ – 19,6 Ед/л; билирубин общий – 19 мкмоль/л; холестерин общий – 4,84 ммоль/л; калий – 4,53 ммоль/л; натрий – 145 ммоль/л; хлор – 106 ммоль/л.

*Иммуноферментный анализ крови:* SARS-COV-2-IgM – положительно коэффициент позитивности 2,1; SARS-COV-2-IgG – положительно коэффициент позитивности 12,3; Ag SARS-CoV-2 – отрицательно.

*Клинический анализ мочи:* без патологии.

*Электрокардиограмма* – ритм синусовый с ЧСС 64 в 1 мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

*Компьютерная томография головного мозга* – без видимой патологии.

*Рентгенологическое исследование органов грудной клетки:* состояние легких – расправлены; пневматизация легочной ткани – не изменена; легочный рисунок – не изменен; корни легких – структурные; плевральные полости свободны.

*Ночной респираторный мониторинг:* продолжительность исследования 5 часов 42 минуты. Индекс апное/гипопное – 8,2 (1 степень тяжести синдрома апное/гипопное сна). Минимальная сатурация – 71 % (критическая), 8 эпизодов десатурации менее 80% за период исследования. Максимальная сатурация – 99 % (норма). Средняя сатурация – 96,8% (норма).

*Дневник головной боли (продолжительность ведения – месяц):* зарегистрирован 21 эпизод. Характеристика головных болей: 8 эпизодов давящего и 13 эпизодов пульсирующего характера; 17 эпизодов «незначительной» и 4 эпизода «сильной» интенсивности; с двух сторон в области лба, висков, затылка, тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь не зарегистрированы. В

качестве основных провокаторов эпизодов головной боли пациентка отметила изменение погодных условий и эмоциональный стресс. Терапия (самолечение): «Спазган» – 4 раза по 1 дозе, с удовлетворительным эффектом.

По индексу HURT (ОЛГБ) было отмечено 2 метки в темном поле. То есть, идентифицирован плохой контроль над течением головной боли, вплоть до нетрудоспособности. Вероятно, головная боль носит хронический характер. По индексу HALT (ВПГБ) получена 4 стадия, что говорит о необходимости медикаментозной терапии эпизодов, а также решения вопроса о профилактической терапии ГБН). По индекс НИТ-6 (ВГБ) набрано 62 балла, что соответствует тяжелому влиянию. По шкале дневной сонливости Эворт диагностирована умеренная дневная сонливость (7 баллов).

*Диагноз:*

На момент осмотра невролога пациентке впервые установлен клинический диагноз первичной головной боли: «G44.23 Хроническая головная боль напряжения средней степени тяжести, с умеренным напряжением перикраниальных мышц, впервые выявленная. Группа риска лекарственного злоупотребления». Кроме того, пациентке установлен диагноз: «G47.32 Синдром апное / гипопное сна средней степени тяжести, впервые выявленный, неуточненный».

*Терапия:*

Представленный клинический пример демонстрирует классический случай наличия у пациента двух самостоятельных, независимых, но взаимоотягощающих заболеваний (ГБН и АГ).

Несмотря на продолжительный период самолечения ГБН, данных в пользу ЛИГБ не достаточно: прием спазмолитиков и анальгетиков осуществлялся реже, чем 15 эпизодов в месяц; наращивания дозы в анамнезе также не отмечалось.

При анализе принимаемой пациенткой гипотензивной терапии в анамнезе выявлены НР: привычная медикаментозно-индуцированная артериальная гипотензия (в пределах 110/60 мм рт. ст.); транзиторный шум в ушах; кратковременные нарушения равновесия («головокружения»). Развитие эпизода

или увеличение интенсивности головной боли в ответ на гипотензивную терапию отрицает. На момент обращения в клинику гипотензивная терапия включала лозартан, спиронолактон, гипотиазид, не ассоциированные с риском развития эпизодов головной боли, в частности ГБН. В связи с чем, не было необходимости изменять базовую терапию АГ, дополнительно был рекомендован прием аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты.

На основании определения основных триггеров (астено-депрессивный синдром, тревожность, низкая физическая активность, гипоксия) и характера течения ГБН (ХГБН) пациентке были даны рекомендаций: курс КИТ, систематические прогулки на свежем воздухе с постепенным увеличением их продолжительности, а затем и скорости ходьбы; лечебный массаж шейно-воротниковой зоны №10; сон на кровати с приподнятым головным концом; антигипоксанта́ная медикаментозная терапия (триметазидин 80 мг в сутки в течение 1 месяца); антидепрессантная медикаментозная терапия (пипофезин, как ранее принимаемый, с целью повышения комплаенса, 50 мг в сутки в течение 3 месяцев), снизить частоту приема с последующей полной отменой «Спазмалгона» (с целью снижения риска возникновения описанных в анамнезе неврологических НР и артериальной гипотензии); динамическое заполнение дневника головной боли на фоне выполнения рекомендаций.

В связи с наличием фенотипа «ГБН + АГ» пациентка была взята на диспансерное наблюдение не только терапевтом, но и неврологом по поводу ХГБН: в течение года повторный прием каждые 3 месяца, далее – по показаниям.

Распределение по форме ГБН у пациентов основной группы на момент включения в исследование было следующим: частая ЭГБН – 56,7 % (17 человек), ХГБН – 43,3 % (13 человек). Случаев редкой ЭГБН на момент проведения исследования зафиксировано не было. Выяснить характер течения ГБН на момент ее дебюта удалось у 19 пацентов (63,3 %). При этом, распределение форм ГБН на момент дебюта было: редкая ЭГБН – 26,7 % (8 человек), частая ЭГБН – 30,0 % (9 человек), первично ХГБН – 6,7 % (2 человека).

При анализе данных анамнеза о течении головной боли были выявлены основные триггеры эпизода ГБН (Таблица 16). Ведущими триггерами ГБН были стресс и позное напряжение. Кроме того, трое пациентов (10,0 %) с фенотипом «ГБН + АГ» дополнительно указали повышение АД, как триггер эпизода ГБН.

Таблица 16 – Триггеры эпизода ГБН у пациентов с АГ

| Триггер<br>Частота, абс. (%)                                      | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ), n = 30 |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Стресс                                                            | 22 (73,3)                                          |
| Длительное вынужденное положение (позное напряжение мышц шеи)     | 20 (66,7)                                          |
| Изменение метеоусловий                                            | 17 (56,7)                                          |
| Нарушения режима сна (недостаточный или избыточный сон)           | 9 (30)                                             |
| Духота                                                            | 9 (30)                                             |
| Раздражители органов чувств (яркий свет, блеск, мерцание или шум) | 9 (30)                                             |
| Голод                                                             | 5 (16,7)                                           |

Наследственный анамнез по головной боли и ГБН удалось выяснить у 27 (90,0 %) пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», из них: 5 (13,2 %) человек сообщили об отсутствии головных болей и ГБН, в частности, у родственников первой и второй степени родства; 18 (60,0 %) участников исследования отметили наследственную отягощенность по головным болям, по материнской линии; 5 (16,7 %) – по отцовской линии; 7 (23,3 %) – сообщили, что головные боли и ГБН, в частности, беспокоят также и их сибсов (братьев или сестер).

Оценка времени, потерянного из-за головной боли, и качества жизни пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» представлены в Таблице 17. Среднее значение индекса HALT (индекса ВПГБ) у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» составило  $14,2 \pm 7,7$  баллов, что соответствует среднему уровню (III стадия) воздействия ГБН на быт и работу человека. Показатель индекса ВПГБ варьировал от 5 (I стадия) до 39 (IV стадия) баллов. При этом средний и сильный уровни воздействия на жизнь человека, соответствующие III и IV стадиям потери времени и требующие коррекции применяемого лечения, были

выявлены у 66,7 % участников с фенотипом «ГБН + АГ». Средний балл по индексу НГТ-6 (Индекс ВГБ) в основной группе составил  $53,2 \pm 7,3$  балла, что соответствует умеренному влиянию ГБН на жизнь пациента. Наибольший балл по данному индексу среди обследованных пациентов составил 66 баллов, при максимально возможном значении 78 баллов. Тяжелое и выраженное ВГБ было диагностировано у 36,6% участников с фенотипом «ГБН + АГ».

Таблица 17 – Оценка качества жизни пациентов с фенотипом «ГБН + АГ»

| Характеристика                                                     |               | Основная группа <sup>1</sup> (ГБН + АГ), n = 30 |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------|
| Index HALT (Индекс ВПГБ – «Время, потерянное из-за головной боли») |               |                                                 |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы           |               | 11 [10; 18]                                     |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                                      |               | 14,2 ± 7,7                                      |
| Стадия ВПГБ<br>(воздействие)<br>(абс., %)                          | I минимальное | 1 (3,3)                                         |
|                                                                    | II легкое     | 9 (30,0)                                        |
|                                                                    | III среднее   | 13 (43,3)                                       |
|                                                                    | IV сильное    | 7 (23,4)                                        |
| Index НГТ-6 (Индекс ВГБ – «Влияние головной боли»)                 |               |                                                 |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы           |               | 53 [48; 58]                                     |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                                      |               | 53,2 ± 7,3                                      |
| Уровень ВГБ<br>(абс., %)                                           | отсутствие    | 11 (36,7)                                       |
|                                                                    | умеренное     | 8 (26,7)                                        |
|                                                                    | выраженное    | 6 (20,0)                                        |
|                                                                    | тяжелое       | 5 (16,6)                                        |

Кроме того, у участников исследования проводилась пальпация перикраниальных мышц для оценки болезненности. Общий балл оценивался отдельно для мужчин и женщин. Так, ОББ среди мужчин с фенотипом «ГБН + АГ» варьировал от 14 до 30 баллов, в среднем –  $17,6 \pm 5,1$  баллов, медиана – 16 [14; 19] баллов; ОББ среди женщин с фенотипом «ГБН + АГ» варьировал от 16 до 28 баллов, в среднем –  $23,0 \pm 3,6$  баллов, медиана – 24 [21; 25] балла. Напряжение перикраниальных мышц у пациентов с АГ без ГБН, включенных в настоящее исследование, не выявлено.

### 3.3 Исследование нейропсихологических особенностей пациентов с фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»

Нейропсихологическое тестирование тревоги и депрессии было проведено 63 участникам исследования (основная группа – 19 пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», сопоставимая группа – 23 пациентов с АГ, контрольная группа – 21 здоровый доброволец).

Искренность ответов участников оценивалась по ШЭВ, которая заполнялась пациентами в последнюю очередь. Более 85 % респондентов в каждой группе показали высокие значения искренности (Таблица 18), что позволило с высокой степенью уверенности доверять полученным данным в настоящем исследовании.

Таблица 18 – Оценка нейротизма по Шкале эмоциональной возбудимости

| Характеристика                                           |               | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 19 | Сопоставимая группа <sup>2</sup><br>(АГ),<br>n = 23 | Контрольная группа <sup>3</sup> ,<br>n = 21 | p                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Характеристика эмоциональной возбудимости                |               |                                                       |                                                     |                                             |                                                                                   |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |               | 10 [5; 14]                                            | 6 [3; 8]                                            | 5 [3; 10]                                   | p <sub>1-3</sub> = 0,042*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,68<br>p <sub>1-2</sub> = 0,039* |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |               | 10,2 ± 1,4                                            | 6,4 ± 0,7                                           | 6,3 ± 1,1                                   |                                                                                   |
| Уровень<br>нейротизма<br>(абс., %)                       | очень низкий  | 4 (21)                                                | 9 (39,1)                                            | 9 (32,9)                                    |                                                                                   |
|                                                          | низкий        | 1 (5,3)                                               | 5 (21,7)                                            | 4 (19)                                      |                                                                                   |
|                                                          | средний       | 9 (47,4)                                              | 9 (39,1)                                            | 7 (33,3)                                    |                                                                                   |
|                                                          | высокий       | 2 (10,5)                                              | 0 (0)                                               | 1 (4,8)                                     |                                                                                   |
|                                                          | очень высокий | 3 (15,8)                                              | 0 (0)                                               | 0 (0)                                       |                                                                                   |
| Искренность                                              |               |                                                       |                                                     |                                             |                                                                                   |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |               | 9 [8; 11]                                             | 9 [9; 11]                                           | 9 [8; 11]                                   | p <sub>1-3</sub> = 0,645<br>p <sub>2-3</sub> = 0,63<br>p <sub>1-2</sub> = 0,97    |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |               | 9,6 ± 0,6                                             | 9,4 ± 0,6                                           | 8,9 ± 0,8                                   |                                                                                   |
| Уровень искренности<br>(абс., %)                         | низкий        | 3 (15,8)                                              | 3 (13,0)                                            | 3 (14,3)                                    |                                                                                   |
|                                                          | высокий       | 16 (84,2)                                             | 20 (87,0)                                           | 18 (85,7)                                   |                                                                                   |

С помощью ШЭВ нами оценивался нейротизм как показатель эмоциональной неустойчивости личности, с учетом общей эмоциональности и способности пациентов контролировать свои эмоции [19]. Так как основным изучаемым триггером ГБН является тревога, уровень нейротизма рассматривался как фактор предрасположенности личности к развитию тревожно-депрессивных расстройств. В результате, эмоциональная возбудимость (нейротизм) среди пациентов основной группы была статистически значимо выше, чем среди участников в контрольной ( $p = 0,042$ ) и сопоставимой ( $p = 0,039$ ) группах. Пациенты с ГБН имели большую предрасположенность к развитию тревожно-депрессивных расстройств по сравнению с пациентами, страдающими АГ без ГБН. А уровень нейротизма у пациентов с АГ без ГБН в сравнении с контролем статистически значимо не отличался ( $p = 0,068$ , Таблица 18).

Тревожность как индивидуальная особенность личности оценивалась с помощью шкалы самооценки «ТФАР» (Таблица 19). Так, уровень тревожности у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» был статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев ( $p = 0,031$ ), что соответствует результатам тестирования по ШЭВ.

Таблица 19 – Оценка тревожности по шкале самооценки «Тревожность, фрустрированность, агрессивность, ригидность»

| Характеристика                                           |         | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 19 | Сопоставимая группа <sup>2</sup><br>(АГ),<br>n = 23 | Контрольная группа <sup>3</sup> ,<br>n = 21 | p                                                                                |
|----------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Характеристика тревожности                               |         |                                                       |                                                     |                                             |                                                                                  |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |         | 8 [5; 11]                                             | 6 [4; 9]                                            | 5 [3; 7]                                    | p <sub>1-3</sub> = 0,031*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,29<br>p <sub>1-2</sub> = 0,143 |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |         | 7,9 ± 0,9                                             | 6,1 ± 0,6                                           | 5,2 ± 0,8                                   |                                                                                  |
| Уровень тревожности<br>(абс., %)                         | низкий  | 9 (47,4)                                              | 16 (69,6)                                           | 17 (81)                                     |                                                                                  |
|                                                          | средний | 9 (47,4)                                              | 7 (30,4)                                            | 4 (19)                                      |                                                                                  |
|                                                          | высокий | 1 (5,2)                                               | 0 (0)                                               | 0 (0)                                       |                                                                                  |

Опросник Спилбергера использовался для оценки как личностной, так и ситуативной тревожности у участников настоящего исследования. Под ситуативной тревожностью понимается текущее психическое состояние, под личностной – предрасположенность человека к данному состоянию [19]. Уровень личностной тревожности (Таблица 20) был статистически значимо выше только у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,018$ ), что согласуется с результатами ШЭВ и подтверждает взаимосвязь между эмоциональной лабильностью (уровнем нейротизма), личностной тревожностью и развитием тревожно-депрессивных расстройств и ГБН у пациентов с АГ.

Таблица 20 – Оценка тревожности по опроснику Спилбергера

| Характеристика                                           |         | Основная<br>группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ)<br>n=19 | Сопоставимая<br>группа <sup>2</sup><br>(АГ)<br>n=23 | Контрольная<br>группа <sup>3</sup> ,<br>n=21 | p                                                      |
|----------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Характеристика личностной тревожности                    |         |                                                       |                                                     |                                              |                                                        |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |         | 45<br>[36; 50]                                        | 39<br>[35; 45]                                      | 39<br>[35; 44]                               | p <sub>1-3</sub> = 0,018*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,459  |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |         | 43,7 ± 1,9                                            | 40,2 ± 1,7                                          | 37,8 ± 1,5                                   | p <sub>1-2</sub> = 0,146                               |
| Уровень личностной<br>тревожности (абс., %)              | низкий  | 2 (10,5)                                              | 2 (8,7)                                             | 14 (19)                                      |                                                        |
|                                                          | средний | 8 (42,1)                                              | 16 (69,6)                                           | 15 (71,4)                                    |                                                        |
|                                                          | высокий | 9 (47,4)                                              | 5 (21,7)                                            | 2 (9,6)                                      |                                                        |
| Характеристика ситуативной тревожности                   |         |                                                       |                                                     |                                              |                                                        |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |         | 38<br>[30; 51]                                        | 37<br>[34; 43]                                      | 32<br>[28; 34]                               | p <sub>1-3</sub> = 0,021*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,022* |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |         | 40,1 ± 2,5                                            | 37,6 ± 1,7                                          | 32,6 ± 1,4                                   | p <sub>1-2</sub> = 0,528                               |
| Уровень ситуативной<br>тревожности (абс., %)             | низкий  | 5 (26,4)                                              | 4 (17,4)                                            | 10 (47,6)                                    |                                                        |
|                                                          | средний | 17 (36,8)                                             | 16 (69,6)                                           | 10 (47,6)                                    |                                                        |
|                                                          | высокий | 7 (36,8)                                              | 3 (13)                                              | 1 (4,8)                                      |                                                        |

Уровень же ситуативной тревожности (Таблица 20) был статистически значимо выше как у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» ( $p = 0,021$ ), так и у пациентов с АГ без головной боли ( $p = 0,022$ ), по сравнению с контролем. В то время как статистически значимых различий между основной и сопоставимой группами не было ( $p = 0,528$ ). Таким образом, было показано, что повышенный уровень ситуативной тревожности может рассматриваться как клинически значимый триггер ГБН и АГ, то есть как самой АГ, так и клинического фенотипа «ГБН + АГ».

Также с использованием нейропсихологических методик оценивался уровень тревоги участников исследования. В результате, было продемонстрировано, что уровень тревоги у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» был статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев по Госпитальной шкале тревоги ( $p = 0,017$ , Таблица 21), а также по шкале тревоги Бека ( $p = 0,00003$ , Таблица 22). В тоже время, уровень тревоги у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с пациентами с АГ без ГБН был выше только по результатам тестирования с использованием Госпитальной шкалы тревоги ( $p = 0,042$ ), при этом статистическая значимость межгрупповых различий была ниже, чем при сопоставлении результатов тестирования пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с контролем ( $p = 0,017$ ).

Кроме того, по шкале тревоги Бека (Таблица 22) установлен более высокий уровень тревоги у пациентов с АГ без ГБН по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p = 0,003$ ), что согласуется с показателями ситуативной тревожности по тесту Спилбергера. Однако, статистическая значимость межгрупповых различий по шкале Бека при сравнении основной (ГБН + АГ) и контрольной групп, была существенно выше, чем при сопоставлении сопоставимой (АГ без ГБН) и контрольной групп. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что тревога является клинически значимым триггером, прежде всего фенотипа «ГБН + АГ». Более тревожные пациенты с АГ имеют большую вероятность развития изучаемого фенотипа.

Таблица 21 – Оценка тревоги и депрессии по Госпитальной шкале

| Характеристика                                           |               | Основная группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 19 | Сопоставимая группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 23 | Контрольная группа <sup>3</sup> ,<br>n = 21 | p                                                     |
|----------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Характеристика тревоги                                   |               |                                                       |                                                  |                                             |                                                       |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |               | 7 [5; 9]                                              | 4 [3; 7]                                         | 5 [3; 7]                                    | p <sub>1-3</sub> = 0,017*                             |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |               | 7,4 ± 0,9                                             | 5,1 ± 0,6                                        | 4,7 ± 0,5                                   | p <sub>2-3</sub> = 0,944<br>p <sub>1-2</sub> = 0,042* |
| Степень проявлений тревоги<br>(абс., %)                  | норма         | 11 (57,9)                                             | 18 (78,3)                                        | 18 (85,7)                                   |                                                       |
|                                                          | субклинически | 4 (21,1)                                              | 4 (17,4)                                         | 3 (14,3)                                    |                                                       |
|                                                          | клинически    | 4 (21,1)                                              | 1 (4,3)                                          | 0 (0)                                       |                                                       |
| Характеристика депрессии                                 |               |                                                       |                                                  |                                             |                                                       |
| Медиана (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы |               | 5 [3; 6]                                              | 5 [2; 7]                                         | 3 [2; 5]                                    | p <sub>1-3</sub> = 0,049*                             |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                            |               | 4,7 ± 0,6                                             | 5 ± 0,8                                          | 3,3 ± 0,4                                   | p <sub>2-3</sub> = 0,188<br>p <sub>1-2</sub> = 0,929  |
| Степень проявлений депрессии<br>(абс., %)                | норма         | 17 (89,4)                                             | 18 (78,3)                                        | 20 (95,2)                                   |                                                       |
|                                                          | субклинически | 1 (5,3)                                               | 4 (17,4)                                         | 1 (4,8)                                     |                                                       |
|                                                          | клинически    | 1 (5,3)                                               | 1 (4,3)                                          | 0 (0)                                       |                                                       |

Помимо тревожных расстройств, у участников настоящего исследования оценивался уровень депрессии и его взаимосвязь с развитием фенотипа «ГБН + АГ». В результате было показано, что в изучаемой выборке не было выявлено случаев выраженной или тяжелой депрессии. Однако, при интерпретации результатов по шкале депрессии Бека (Таблица 22) у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» были выявлены случаи умеренного (пограничного) уровня депрессии (26,3 %). А по Госпитальной шкале депрессии (Таблица 21) были выявлены два случая клинически выраженной депрессии (один у пациента с фенотипом «ГБН + АГ», один у пациента с АГ без ГБН).

Таблица 22 – Оценка тревожных и депрессивных расстройств по шкале Бека

| Характеристика                                              |                | Основная<br>группа <sup>1</sup><br>(ГБН + АГ),<br>n = 19 | Сопоставимая<br>группа <sup>2</sup> (АГ),<br>n = 23 | Контрольная<br>группа <sup>3</sup> ,<br>n = 21 | p                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Характеристика тревожных расстройств                        |                |                                                          |                                                     |                                                |                                                                                      |
| Медиана (Ме [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы    |                | 15 [7; 23]                                               | 5 [4; 18]                                           | 3 [1; 5]                                       | p <sub>1-3</sub> = 0,00003*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,003*<br>p <sub>1-2</sub> = 0,058 |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                               |                | 16,1 ± 2,4                                               | 10,4 ± 1,9                                          | 3,5 ± 0,7                                      |                                                                                      |
| Уровень<br>тревоги<br>(абс., %)                             | незначительный | 14 (73,7)                                                | 19 (82,6)                                           | 21 (100)                                       |                                                                                      |
|                                                             | умеренный      | 5 (26,3)                                                 | 4 (17,4)                                            | 0 (0)                                          |                                                                                      |
|                                                             | очень высокий  | 0 (0)                                                    | 0 (0)                                               | 0 (0)                                          |                                                                                      |
| Характеристика депрессивных расстройств                     |                |                                                          |                                                     |                                                |                                                                                      |
| Медиана (Ме [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы    |                | 8 [5; 16]                                                | 5 [3; 10]                                           | 5 [4; 7]                                       | p <sub>1-3</sub> = 0,026*<br>p <sub>2-3</sub> = 1,0<br>p <sub>1-2</sub> = 0,036*     |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                               |                | 9,9 ± 1,4                                                | 6 ± 0,9                                             | 5,6 ± 0,7                                      |                                                                                      |
| Тяжесть<br>депрессии<br>(абс., %)                           | отсутствие     | 11 (57,9)                                                | 16 (69,6)                                           | 19 (90,5)                                      |                                                                                      |
|                                                             | лёгкая         | 3 (15,8)                                                 | 6 (26,1)                                            | 2 (9,7)                                        |                                                                                      |
|                                                             | умеренная      | 5 (26,3)                                                 | 1 (4,3)                                             | 0 (0)                                          |                                                                                      |
|                                                             | выраженная     | 0 (0)                                                    | 0 (0)                                               | 0 (0)                                          |                                                                                      |
|                                                             | тяжёлая        | 0 (0)                                                    | 0 (0)                                               | 0 (0)                                          |                                                                                      |
| Характеристика когнитивно-аффективного компонента депрессии |                |                                                          |                                                     |                                                |                                                                                      |
| Медиана (Ме [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы    |                | 4 [3; 10]                                                | 3 [1; 5]                                            | 3 [2; 4]                                       | p <sub>1-3</sub> = 0,059<br>p <sub>2-3</sub> = 0,68<br>p <sub>1-2</sub> = 0,058      |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                               |                | 5,9 ± 1,1                                                | 2,9 ± 0,5                                           | 3,1 ± 0,4                                      |                                                                                      |
| Характеристика соматического компонента депрессии           |                |                                                          |                                                     |                                                |                                                                                      |
| Медиана (Ме [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]), баллы    |                | 4 [2; 5]                                                 | 2 [1; 6]                                            | 2 [1; 3]                                       | p <sub>1-3</sub> = 0,054<br>p <sub>2-3</sub> = 0,689<br>p <sub>1-2</sub> = 0,261     |
| Средняя оценка (M ± σ), баллы                               |                | 4,1 ± 0,6                                                | 3,2 ± 0,6                                           | 2,5 ± 0,4                                      |                                                                                      |

Средняя оценка уровня депрессии по данным Госпитальной шкалы депрессии у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p = 0,049) (Таблица 21), а межгрупповые

различия АГ без ГБН по сравнению с контрольной группой не достигали статистической значимости ( $p = 0,188$ ). По шкале депрессии Бека (Таблица 22) показаны статистически значимые различия по общему баллу между основной («ГБН + АГ») и контрольной группами ( $p = 0,026$ ), а также между основной («ГБН + АГ») и сопоставимой (АГ без ГБН) группами ( $p = 0,036$ ). Межгрупповые различия по этому показателю у пациентов с АГ без ГБН по сравнению с контролем не достигали статистической значимости ( $p = 1,0$ ).

При анализе результатов по субшкалам шкалы депрессии Бека (субшкала соматизации и когнитивно-аффективная субшкала) утратили статистическую значимость и различия между основной и контрольной, а также основной и сопоставимой группами ( $p > 0,05$ ).

Результаты нейропсихологического тестирования депрессии подтверждают высокую эмоциональную лабильность пациентов с фенотипом «ГБН + АГ», однако депрессия не является часто встречающимся расстройством среди таких пациентов, и не является ведущим триггером развития фенотипа «ГБН + АГ», в отличие от тревоги.

### **3.4 Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов системы NO-синтаз с развитием фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония»**

**Исследование ассоциации rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* с развитием фенотипа «ГБН + АГ».** Ген *NOS1* кодирует фермент системы синтеза NO – нейрональную NO-синтазу (nNOS), которая широко экспрессируется в различных органах и тканях организма человека, в основном, в центральных и периферических нейронах, а также в некоторых других типах клеток, обеспечивая синаптическую пластичность в ЦНС, центральную регуляцию АД, релаксацию гладких мышц, и через периферические нитроергические нервы, влияя на вазодилатацию [89]. Кроме того, в последние годы показано, что nNOS экспрессируется в поперечно-полосатых скелетных мышцах, влияя на их

релаксацию [183]. Это определило выбор гена *NOS1* в качестве кандидатного гена, ОНВ которого могут ассоциироваться с повышением риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ».

На основании подготовленных в рамках настоящей работы критических обзоров ранее проведенных исследований [182, 183] в качестве потенциальных генетических биомаркеров исследуемого клинического фенотипа были выбраны два ОНВ гена *NOS1* – rs3782218 и rs7314935.

При исследовании частоты носительства ОНВ rs3782218 в исследуемой выборке установлено устойчивое равновесие Харди – Вайнберга: в основной группе ( $\chi^2 = 0,016$ ;  $p = 0,99$ ); в сопоставимой группе ( $\chi^2 = 0,248$ ;  $p = 0,88$ ); в контрольной группе ( $\chi^2 = 0,008$ ;  $p = 0,1$ ). Частоты носительства ОНВ rs7314935 также согласовывались с законом Харди – Вайнберга во всех группах сравнения: в основной ( $\chi^2 = 1,875$ ;  $p = 0,39$ ); в сопоставимой ( $\chi^2 = 0,523$ ;  $p = 0,77$ ); контрольной ( $\chi^2 = 0,239$ ;  $p = 0,88$ ). Таким образом, при соблюдении всех условий генетического равновесия в последующих поколениях будет наблюдаться стабильное носительство генотипов изучаемых нами ОНВ гена *NOS1*. Устойчивое равновесие Харди-Вайнберга свидетельствует также о том, что полученные данные генетического тестирования могут быть проанализированы с помощью мультипликативной модели. Ассоциация генотипов с фенотипом «ГБН + АГ» оценивалась с помощью общей модели исследования по сравнению с АГ без ГБН и контролем.

*Rs3782218 гена NOS1.* Частота носительства мажорной аллели (С) и минорной аллели (Т), а также гомозиготных (СС и ТТ) и гетерозиготного (СТ) генотипов ОНВ rs3782218 гена *NOS1* в исследуемой выборке представлена в таблице 23. Частота носительства минорной аллели Т была в 16,7 раза выше у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с контрольной группой, что составило 26,7 % против 1,6 %, соответственно ( $p = 0,000065$ ). Частота носительства гетерозиготного генотипа СТ была в 12,5 раза выше у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с контрольной группой, что составило 40,0 % против 3,2 %, соответственно ( $p = 0,000419$ ).

Таблица 23 – Частота носительства аллелей и генотипов однонуклеотидного варианта rs3782218 гена *NOS1* в группах сравнения

| Аллели, генотипы | Случаи (абс., %)                   | Контроли (абс., %)               | $\chi^2$ | p         | ОШ, абс. | 95 % ДИ       |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|-----------|----------|---------------|
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Контрольная группа, n = 31       |          |           |          |               |
| С                | 44 (73,3)                          | 61 (98,4)                        | 15,959   | 0,000065* | 0,05     | 0,01 – 0,35   |
| Т                | 16 (26,7)                          | 1 (1,6)                          |          |           | 22,18    | 2,84 – 173,54 |
| СС               | 16 (53,3)                          | 30 (96,8)                        | 15,556   | 0,000419* | 0,04     | 0,01 – 0,32   |
| СТ               | 12 (4,0)                           | 1 (3,2)                          |          |           | 20,0     | 2,4 – 166,97  |
| ТТ               | 2 (6,7)                            | 0 (0)                            |          |           | -        | -             |
|                  | Сопоставимая группа (АГ), n = 30   | Контрольная группа, n = 31       |          |           |          |               |
| С                | 55 (91,7)                          | 61 (98,4)                        | 2,945    | 0,086     | 0,18     | 0,02 – 1,59   |
| Т                | 5 (8,3)                            | 1 (1,6)                          |          |           | 5,55     | 0,63 – 48,95  |
| СС               | 25 (83,3)                          | 30 (96,8)                        | 3,1      | 0,078     | 0,17     | 0,02 – 1,52   |
| СТ               | 5 (16,7)                           | 1 (3,2)                          |          |           | 6,0      | 0,66 – 54,79  |
| ТТ               | 0 (0)                              | 0 (0)                            |          |           | -        | -             |
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Сопоставимая группа (АГ), n = 30 |          |           |          |               |
| С                | 44 (73,3)                          | 55 (91,7)                        | 6,984    | 0,008*    | 0,25     | 0,09 – 0,74   |
| Т                | 16 (26,7)                          | 5 (8,3)                          |          |           | 4,0      | 1,36 – 11,77  |
| СС               | 16 (53,3)                          | 25 (83,3)                        | 6,858    | 0,032*    | 0,23     | 0,07 – 0,76   |
| СТ               | 12 (40,0)                          | 5 (16,7)                         |          |           | 3,33     | 0,99 – 11,14  |
| ТТ               | 2 (6,7)                            | 0 (0)                            |          |           | -        | -             |

Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению доли носителей гомозиготного рецессивного генотипа ТТ у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» (6,7 %) и гомозиготного доминантного генотипа СС у здоровых добровольцев контрольной группы (96,8 %), однако построить рецессивную

модель не представлялось возможным в связи с отсутствием случаев гомозиготного рецессивного генотипа у участников исследования в контрольной группе. Носительство минорной аллели Т (ОШ = 22,2; 95 % ДИ 2,8 – 173,5) и гетерозиготного генотипа СТ (ОШ = 20,0; 95 % ДИ 2,4 – 166,97) ОНВ rs3782218 гена *NOS1* было статистически значимо ассоциировано с высоким риском развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» по сравнению с контролем [142].

Частоты носительства минорной аллели Т и гетерозиготного генотипа СТ rs3782218 у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» были статистически значимо выше, чем у пациентов с АГ без ГБН (26,7 % против 8,3 %,  $p = 0,008$ , и 40,0 % против 16,7 %,  $p = 0,032$ ). Носительство минорной аллели Т было статистически значимо ассоциировано с повышением риска развития ГБН у пациентов с АГ (ОШ = 4,0; 95 % ДИ 1,4 – 11,8). Носительство гетерозиготного генотипа СТ этого ОНВ максимально приближалось к статистически значимому порогу высокого риска развития фенотипа «ГБН + АГ» по сравнению с пациентами с АГ без ГБН (ОШ = 3,33; 95 % ДИ 0,99 – 11,14) [142].

В тоже время, при анализе полученных результатов генетического тестирования носительства аллелей и генотипов rs3782218 у пациентов с АГ без ГБН по сравнению с группой контроля статистически значимых различий не найдено ( $p = 0,086$ ).

*Rs7314935 гена NOS1.* Частота носительства мажорной аллели (G) и минорной аллели (A), а также гомозиготного по доминантной аллели (GG), гомозиготного по рецессивной аллели (AA) и гетерозиготного (GA) генотипов ОНВ rs7314935 гена *NOS1* представлена в таблице 24.

Частота носительства минорной аллели А составила у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» 20,0 % против 8,1 % у участников исследования в контрольной группе. Однако, межгрупповые различия были на границе статистической значимости ( $p = 0,057$ ). Риск развития фенотипа «ГБН + АГ» у носителей минорной аллели А также стремился к статистически значимому порогу (ОШ = 2,85; 95 % ДИ 0,94 – 8,66).

Таблица 24 – Частота носительства аллелей и генотипов однонуклеотидного варианта rs7314935 гена *NOS1* в группах сравнения

| Аллели, генотипы | Случаи (абс., %)                   | Контроли (абс., %)               | $\chi^2$ | p      | ОШ, абс. | 95% ДИ       |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|--------|----------|--------------|
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Контрольная группа, n = 31       |          |        |          |              |
| G                | 48 (80,0)                          | 57 (91,9)                        | 3,622    | 0,057  | 0,35     | 0,12 – 1,067 |
| A                | 12 (20,0)                          | 5 (8,1)                          |          |        | 2,85     | 0,94 – 8,66  |
| GG               | 18 (60,0)                          | 26 (83,9)                        | 4,322    | 0,038* | 0,61     | 0,09 – 0,96  |
| GA               | 12 (40,0)                          | 5 (16,1)                         |          |        | 3,47     | 1,04 – 11,56 |
| AA               | 0 (0)                              | 0 (0)                            |          |        | -        | -            |
|                  | Сопоставимая группа (АГ), n = 30   | Контрольная группа, n = 31       |          |        |          |              |
| G                | 53 (88,3)                          | 57 (91,9)                        | 0,446    | 0,504  | 0,66     | 0,2 – 2,22   |
| A                | 7 (11,7)                           | 5 (8,1)                          |          |        | 1,51     | 0,45 – 5,03  |
| GG               | 23 (76,7)                          | 26 (83,9)                        | 0,501    | 0,479  | 0,63     | 0,18 – 2,27  |
| GA               | 7 (23,3)                           | 5 (16,1)                         |          |        | 1,58     | 0,44 – 5,68  |
| AA               | 0 (0)                              | 0 (0)                            |          |        | -        | -            |
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Сопоставимая группа (АГ), n = 30 |          |        |          |              |
| G                | 48 (80,0)                          | 53 (88,3)                        | 1,563    | 0,211  | 0,53     | 0,19 – 1,45  |
| A                | 12 (20,0)                          | 7 (11,7)                         |          |        | 1,89     | 0,69 – 5,2   |
| GG               | 18 (60,0)                          | 23 (76,7)                        | 1,926    | 0,165  | 0,46     | 0,15 – 1,4   |
| GA               | 12 (40,0)                          | 7 (23,3)                         |          |        | 2,19     | 0,72 – 6,7   |
| AA               | 0 (0)                              | 0 (0)                            |          |        | -        | -            |

Частота носительства гетерозиготного генотипа GA была в 2,48 раза выше у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению со здоровыми добровольцами (контроль): 40,0 % против 16,1 %, соответственно ( $p = 0,038$ ). Носительство этого генотипа статистически значимо ассоциировалось с высоким риском развития

исследуемого фенотипа по сравнению с контролем (ОШ = 3,47; 95 % ДИ 1,04 – 11,56). В то же время, не найдено статистически значимых межгрупповых различий при сравнении частот носительства мажорной (G) и минорной (A) аллелей и генотипов (GG, GA, AA) rs7314935 у представителей основной группы (ГБН + АГ) против сопоставимой группы (АГ), а также у представителей сопоставимой группы (АГ) против контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

**Исследование ассоциации rs2297518 и rs2779249 гена NOS2 с развитием фенотипа «ГБН + АГ».** Ген NOS2 кодирует фермент системы синтеза NO – индуцибельную NO-синтазу (iNOS). Главная функция iNOS заключается в противостоянии неблагоприятному внешнесредовому воздействию путем стимуляции ее выработки в иммунокомпетентных клетках (в печени и почках, кишечнике, легких). При низкой активности iNOS недостаточен синтез NO и снижена защитная способность организма от воздействия высокоактивных свободных радикалов (пероксинитрита) [36]. Это определило выбор гена NOS2 в качестве второго кандидатного гена, ОНВ которого могут ассоциироваться с повышением риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ».

На основании подготовленных в рамках настоящей работы критических обзоров ранее проведенных исследований [182, 183] в качестве потенциальных генетических биомаркеров исследуемого фенотипа были выбраны два ОНВ гена NOS2 – rs2297518 и rs2779249.

При изучении частоты носительства ОНВ rs2297518 было показано, что полученные результаты генетического тестирования образцов ДНК участников настоящего исследования согласуются с законом Харди-Вайнберга, как в основной ( $\chi^2 = 0,405$ ;  $p = 0,82$ ), так и в сопоставимой ( $\chi^2 = 0,37$ ;  $p = 0,83$ ) и контрольной ( $\chi^2 = 0,08$ ;  $p = 0,96$ ) группах наблюдения. При анализе частот носительства ОНВ rs2779249 также было установлено соответствие закону Харди-Вайнберга в основной ( $\chi^2 = 0,068$ ;  $p = 0,97$ ), сопоставимой ( $\chi^2 = 0,3$ ;  $p = 0,86$ ) и контрольной ( $\chi^2 = 0,894$ ;  $p = 0,64$ ) группах. Для оценки

полученных результатов использовались две модели: мультипликативная (оценка частот аллелей) и общая (оценка частот генотипов).

*Rs2297518 гена NOS2.* Частота носительства мажорной аллели (G) и минорной аллели (A), а также гомозиготного доминантного (GG), гомозиготного рецессивного (AA) и гетерозиготного (GA) генотипов rs2297518 гена NOS2 представлены в таблице 25.

Частота носительства минорной аллели A была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами: в 4,5 раза выше в основной группе (ГБН + АГ) по сравнению с группой контроля и в 6,25 раза выше в сопоставимой группе (АГ без ГБН) по сравнению с группой контроля, что составило 21,7 % против 4,8 % ( $p = 0,006$ ) и 30,0 % против 4,8 % ( $p = 0,000223$ ), соответственно. Частота носительства гетерозиготного генотипа GA была статистически значимо выше у пациентов с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» по сравнению с группой контроля: 30,0 % против 9,7 % ( $p = 0,035$ ), а также у пациентов с АГ без ГБН по сравнению с группой контроля: 46,7 % против 9,7 % ( $p = 0,001$ ) [36, 62].

Носительство минорной аллели A было статистически значимо ассоциировано с высоким риском развития как фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 5,44; 95 % ДИ 1,46 – 20,21), так и с риском развития АГ без ГБН (ОШ = 8,43; 95 % ДИ 2,33 – 30,46) относительно здоровых добровольцев. Кроме того, выявлена ассоциация носительства гетерозиготного генотипа GA с высоким риском развития фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 4,0; 95 % ДИ 0,96 – 16,61) и риском развития АГ без ГБН (ОШ = 8,17; 95 % ДИ: 2,03 – 32,79) относительно здоровых добровольцев [36, 62].

При сравнении частот носительства мажорной (G) и минорной (A) аллелей и генотипов (GG, GA, AA) rs2297518 гена NOS2 у пациентов с АГ с и без ГБН статистически значимых межгрупповых различий не найдено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 25 – Частота носительства аллелей и генотипов однонуклеотидного варианта rs2297518 гена *NOS2* в группах сравнения

| Аллели, генотипы | Случаи (абс., %)                   | Контроли (абс., %)               | $\chi^2$ | p         | ОШ, абс. | 95% ДИ       |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|-----------|----------|--------------|
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Контрольная группа, n = 31       |          |           |          |              |
| G                | 47 (78,3)                          | 59 (95,2)                        | 7,578    | 0,006*    | 0,18     | 0,05 – 0,67  |
| A                | 13 (21,7)                          | 3 (4,8)                          |          |           | 5,44     | 1,46 – 20,21 |
| GG               | 19 (63,3)                          | 28 (90,3)                        | 6,709    | 0,035*    | 0,19     | 0,05 – 0,75  |
| GA               | 9 (30,0)                           | 3 (9,7)                          |          |           | 4,0      | 0,96 – 16,61 |
| AA               | 2 (6,7)                            | 0 (0)                            |          |           | -        | -            |
|                  | Сопоставимая группа (АГ), n = 30   | Контрольная группа, n = 31       |          |           |          |              |
| G                | 42 (70,0)                          | 59 (95,2)                        | 13,547   | 0,000223* | 0,12     | 0,03 – 0,43  |
| A                | 18 (30,0)                          | 3 (4,8)                          |          |           | 8,43     | 2,33 – 30,46 |
| GG               | 14 (46,7)                          | 28 (90,3)                        | 13,772   | 0,001*    | 0,09     | 0,02 – 0,38  |
| GA               | 14 (46,7)                          | 3 (9,7)                          |          |           | 8,17     | 2,03 – 32,79 |
| AA               | 2 (6,6)                            | 0 (0)                            |          |           | -        | -            |
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Сопоставимая группа (АГ), n = 30 |          |           |          |              |
| G                | 47 (78,3)                          | 42 (70,0)                        | 1,087    | 0,297     | 1,55     | 0,68 – 3,54  |
| A                | 13 (21,7)                          | 18 (30,0)                        |          |           | 0,65     | 0,28 – 1,47  |
| GG               | 19 (63,3)                          | 14 (46,7)                        | 1,845    | 0,398     | 1,97     | 0,7 – 5,54   |
| GA               | 9 (30,0)                           | 14 (46,7)                        |          |           | 0,49     | 0,17 – 1,41  |
| AA               | 2 (6,7)                            | 2 (6,6)                          |          |           | 1,0      | 0,13 – 7,6   |

*Rs2779249* гена *NOS2*. Частота носительства мажорной аллели (С) и минорной аллели (А), а также гомозиготного по доминантной аллели (СС) и гомозиготного по рецессивной аллели (АА) и гетерозиготного (СА) генотипов rs2779249 гена *NOS2* представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Частота носительства аллелей и генотипов однонуклеотидного варианта rs2779249 гена *NOS2* в группах сравнения

| Аллели, генотипы | Случаи (абс., %)                   | Контроли (абс., %)               | $\chi^2$ | p      | ОШ, абс. | 95% ДИ      |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|--------|----------|-------------|
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Контрольная группа, n = 31       |          |        |          |             |
| С                | 39 (65,0)                          | 53 (85,5)                        | 6,9      | 0,009* | 0,32     | 0,13 – 0,76 |
| А                | 21 (35,0)                          | 9 (14,5)                         |          |        | 3,17     | 1,31 – 7,67 |
| СС               | 13 (43,35)                         | 22 (71,0)                        | 7,027    | 0,03*  | 0,31     | 0,11 – 0,9  |
| СА               | 13 (43,35)                         | 9 (29,0)                         |          |        | 1,87     | 0,65 – 5,39 |
| АА               | 4 (13,3)                           | 0 (0)                            |          |        | -        | -           |
|                  | Сопоставимая группа (АГ), n = 30   | Контрольная группа, n = 31       |          |        |          |             |
| С                | 40 (66,7)                          | 53 (85,5)                        | 5,958    | 0,015* | 0,34     | 0,14 – 0,83 |
| А                | 20 (33,3)                          | 9 (14,5)                         |          |        | 2,94     | 1,21 – 7,15 |
| СС               | 14 (46,7)                          | 22 (71,0)                        | 6,192    | 0,045* | 0,36     | 0,12 – 1,03 |
| СА               | 12 (40,0)                          | 9 (29,0)                         |          |        | 1,63     | 0,56 – 4,73 |
| АА               | 4 (13,3)                           | 0 (0)                            |          |        | -        | -           |
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Сопоставимая группа (АГ), n = 30 |          |        |          |             |
| С                | 39 (65,0)                          | 40 (66,7)                        | 0,037    | 0,847  | 0,93     | 0,44 – 1,98 |
| А                | 21 (35,0)                          | 20 (33,3)                        |          |        | 1,08     | 0,51 – 2,29 |
| СС               | 13 (43,35)                         | 14 (46,7)                        | 0,077    | 0,962  | 0,87     | 0,32 – 2,42 |
| СА               | 13 (43,35)                         | 12 (40,0)                        |          |        | 1,15     | 0,41 – 3,2  |
| АА               | 4 (13,3)                           | 4 (13,3)                         |          |        | 1,0      | 0,23 – 4,43 |

Частота носительства минорной аллели А была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами: в 2 раза выше в основной группе (ГБН + АГ) по сравнению с группой контроля и в 2,3 раза выше в сопоставимой группе (АГ без ГБН) по сравнению с группой

контроля, что составило 35,0 % против 14,5 % ( $p = 0,009$ ) и 33,3 % против 14,5 % ( $p = 0,015$ ), соответственно. Частота носительства гетерозиготного генотипа СА была значимо выше в основной группе (ГБН + АГ) по сравнению с группой контроля: 43,35 % против 29,0 % ( $p = 0,03$ ), а также в сопоставимой группе (АГ без ГБН) по сравнению с контролем: 40,0 % против 29,0 % ( $p = 0,045$ ) [62].

Носительство минорной аллели А было ассоциировано с высоким риском развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 3,17; 95 % ДИ 1,31 – 7,67) и АГ без ГБН (ОШ = 2,94; 95 % ДИ 1,21 – 7,15) относительно здоровых добровольцев. Выявлена ассоциация носительства гетерозиготного генотипа СА с высоким риском развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 1,87; 95 % ДИ 0,65 – 5,39) и АГ без ГБН (ОШ = 1,63; 95 % ДИ 0,56 – 4,73) относительно здоровых добровольцев [62]. Однако, эта ассоциация между гетерозиготным генотипом и указанными выше фенотипами (ГБН + АГ и АГ без ГБН) находилась на нижней границе статистической значимости.

При сравнении частот носительства мажорной (С) и минорной (А) аллелей, а также генотипов (СС, СА, АА), rs2779249 гена *NOS2* у пациентов с АГ с и без ГБН статистически значимых межгрупповых различий не найдено ( $p > 0,05$ ).

**Исследование ассоциации rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* с развитием фенотипа «ГБН + АГ».** Ген *NOS3* кодирует фермент системы синтеза NO – эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), которая преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках. Основная функция eNOS – обеспечение вазодилатации, контроль АД, а также другие сосудопротекторные и антиатеросклеротические эффекты. Сердечно-сосудистые факторы риска приводят к окислительному стрессу и дисфункции эндотелия в краниальных и экстракраниальных сосудах головного мозга [81]. Это определило выбор гена *NOS3* в качестве третьего кандидатного гена, ОНВ которого могут ассоциироваться с повышением риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ». На основании подготовленных критических обзоров ранее проведенных исследований [182, 183] в качестве потенциальных генетических

биомаркеров исследуемого фенотипа были выбраны два ОНВ гена *NOS3* – rs1799983 и rs2070744.

При исследовании носительства ОНВ rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* было установлено устойчивое равновесие Харди – Вайнберга в группах сравнения: для пациентов с фенотипом «ГБН + АГ»  $\chi^2$  составил 0,135 ( $p = 0,94$ ) и 1,875 ( $p = 0,39$ ), соответственно; для пациентов с АГ без головной боли – 1,875 ( $p = 0,39$ ) и 4,837 ( $p = 0,09$ ), соответственно; для представителей контрольной группы – 0,356 ( $p = 0,84$ ) и 2,23 ( $p = 0,33$ ). Для оценки полученных результатов также использовались мультипликативная (для оценки частот аллелей) и общая (для оценки частот генотипов) модели.

*Rs1799983 гена NOS3.* Частота носительства мажорной аллели (С) и минорной аллели (А), а также гомозиготного доминантного (СС), гомозиготного рецессивного (АА) и гетерозиготного (СА) генотипов rs1799983 гена *NOS3* представлены в таблице 27. Частота носительства минорной аллели Т была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами: в 2,9 раза выше в основной группе (ГБН + АГ) по сравнению с группой контроля и в 4,1 раза выше в сопоставимой группе (АГ без ГБН) по сравнению с группой контроля, что составило 28,3 % против 9,7 % ( $p = 0,008$ ) и 40,0 % против 9,7 % ( $p = 0,000101$ ), соответственно. Носительство минорной аллели Т было ассоциировано с высоким риском развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 3,69; 95 % ДИ 1,34 – 10,15) и АГ без ГБН (ОШ = 6,22; 95 % ДИ 2,32 – 16,7) относительно здоровых добровольцев.

Частота носительства гетерозиготного генотипа GT была статистически значимо выше в основной группе (ГБН + АГ) по сравнению с группой контроля: 43,3 % против 19,4 % ( $p = 0,029$ ), а также в сопоставимой группе (АГ без ГБН) по сравнению с группой контроля: 60,0 % против 19,4 % ( $p = 0,000259$ ). Выявлена ассоциация носительства гетерозиготного генотипа GT с высоким риском развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 3,19; 95 % ДИ 1,01 – 10,03) и АГ без ГБН (ОШ = 6,25; 95 % ДИ 1,98 – 19,78) относительно здоровых добровольцев.

Таблица 27 – Частота носительства аллелей и генотипов однонуклеотидного варианта rs1799983 гена *NOS3* в группах сравнения

| Аллели, генотипы | Случаи (абс., %)                   | Контроли (абс., %)               | $\chi^2$ | p         | ОШ, абс. | 95% ДИ       |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|-----------|----------|--------------|
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Контрольная группа, n = 31       |          |           |          |              |
| G                | 43 (71,7)                          | 56 (90,3)                        | 6,937    | 0,008*    | 0,27     | 0,1 – 0,75   |
| T                | 17 (28,3)                          | 6 (9,7)                          |          |           | 3,69     | 1,34 – 10,15 |
| GG               | 15 (50,0)                          | 25 (80,6)                        | 7,064    | 0,029*    | 0,24     | 0,08 – 0,75  |
| GT               | 13 (43,3)                          | 6 (19,4)                         |          |           | 3,19     | 1,01 – 10,03 |
| TT               | 2 (6,7)                            | 0 (0)                            |          |           | -        | -            |
|                  | Сопоставимая группа (АГ), n = 30   | Контрольная группа, n = 31       |          |           |          |              |
| G                | 36 (60,0)                          | 56 (90,3)                        | 15,119   | 0,000101* | 0,16     | 0,06 – 0,43  |
| T                | 24 (40,0)                          | 6 (9,7)                          |          |           | 6,22     | 2,32 – 16,7  |
| GG               | 9 (30,0)                           | 25 (80,6)                        | 16,517   | 0,000259* | 0,1      | 0,03 – 0,34  |
| GT               | 18 (60,0)                          | 6 (19,4)                         |          |           | 6,25     | 1,98 – 19,78 |
| TT               | 3 (10,0)                           | 0 (0)                            |          |           | -        | -            |
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Сопоставимая группа (АГ), n = 30 |          |           |          |              |
| G                | 43 (71,7)                          | 36 (60,0)                        | 1,815    | 0,178     | 1,69     | 0,79 – 3,6   |
| T                | 17 (28,3)                          | 24 (40,0)                        |          |           | 0,59     | 0,28 – 1,27  |
| GG               | 15 (50,0)                          | 9 (30,0)                         | 2,506    | 0,286     | 2,33     | 0,81 – 6,73  |
| GT               | 13 (43,3)                          | 18 (60,0)                        |          |           | 0,51     | 0,18 – 1,42  |
| TT               | 2 (6,7)                            | 3 (10,0)                         |          |           | 0,64     | 0,1 – 4,15   |

При сравнении частот носительства мажорной (G) и минорной (T) аллелей, а также генотипов (GG, GT, TT), rs1799983 гена *NOS3* у пациентов с АГ с и без ГБН статистически значимых межгрупповых различий не найдено ( $p > 0,05$ ).

*Rs2070744* гена *NOS3*. Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ *rs2070744* гена *NOS3* в исследуемой выборке представлена в таблице 28.

При сравнении частот носительства аллелей и генотипов статистически значимых межгрупповых различий не найдено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 28 – Частота носительства аллелей и генотипов однонуклеотидного варианта *rs2070744* гена *NOS3* в группах сравнения

| Аллели, генотипы | Случаи (абс., %)                   | Контроли (абс., %)               | $\chi^2$ | p     | ОШ, абс. | 95% ДИ      |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|-------|----------|-------------|
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Контрольная группа, n = 31       |          |       |          |             |
| T                | 36 (60,0)                          | 40 (64,5)                        | 0,265    | 0,607 | 0,83     | 0,4 – 1,72  |
| C                | 24 (40,0)                          | 22 (35,5)                        |          |       | 1,2      | 0,58 – 2,52 |
| TT               | 9 (30,0)                           | 11 (35,5)                        | 0,384    | 0,825 | 0,78     | 0,27 – 2,28 |
| CT               | 18 (60,0)                          | 18 (58,0)                        |          |       | 1,08     | 0,39 – 3,01 |
| CC               | 3 (10,0)                           | 2 (6,5)                          |          |       | 1,61     | 0,25 – 10,4 |
|                  | Сопоставимая группа (АГ), n = 30   | Контрольная группа, n = 31       |          |       |          |             |
| T                | 31 (51,7)                          | 40 (64,5)                        | 2,069    | 0,15  | 0,59     | 0,28 – 1,22 |
| C                | 29 (48,3)                          | 22 (35,5)                        |          |       | 1,7      | 0,82 – 3,52 |
| TT               | 5 (16,7)                           | 11 (35,5)                        | 3,132    | 0,209 | 0,36     | 0,11 – 1,22 |
| CT               | 21 (70,0)                          | 18 (58,0)                        |          |       | 1,69     | 0,59 – 4,85 |
| CC               | 4 (13,3)                           | 2 (6,5)                          |          |       | 2,23     | 0,38 – 13,2 |
|                  | Основная группа (ГБН + АГ), n = 30 | Сопоставимая группа (АГ), n = 30 |          |       |          |             |
| T                | 36 (60,0)                          | 31 (51,7)                        | 0,845    | 0,358 | 1,4      | 0,68 – 2,89 |
| C                | 24 (40,0)                          | 29 (48,3)                        |          |       | 0,71     | 0,35 – 1,47 |
| TT               | 9 (30,0)                           | 5 (16,7)                         | 1,516    | 0,468 | 2,14     | 0,62 – 7,39 |
| CT               | 18 (60,0)                          | 21 (70,0)                        |          |       | 0,643    | 0,22 – 1,87 |
| CC               | 3 (10,0)                           | 4 (13,3)                         |          |       | 0,72     | 0,15 – 3,55 |

Применение в реальной клинической практике молекулярно-генетического тестирования ОНВ генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* для определения фенотипа «ГБН + АГ» можно продемонстрировать следующим клиническим примером.

### ***Клинический пример 2.***

*Пациентка А., 55 лет, житель г. Красноярска (Восточная Сибирь), экономист. Страдает нечастой эпизодической ГБН с 22 лет, частой эпизодической ГБН с 38 лет. Пациентка ранее не обращалась за консультацией к неврологу, занималась самолечением, принимала различные НПВС.*

*В возрасте 50 лет пациентка стала отмечать повышение АД. Диагноз АГ поставлен в 52 года. Терапия была назначена без контроля в динамике: Эналаприл 10 мг/сут. Также в течение 5 лет от дебюта АГ пациентка установила связь между головными болями и повышением АД.*

*Пациентка А. обратилась к семейному врачу и неврологу нашей клиники в связи с учащением приступов головной боли и их резистентностью как к гипотензивным, так и к НПВС в течение последних двух месяцев. Проведено СМАД, выявлен профиль «non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД, однако эпизоды повышения АД не коррелировали с эпизодами головной боли (исключена вторичная головная боль, связанная с нарушением гомеостаза) или приемом гипотензивных ЛС и НПВС (ЛИГБ также была исключена). Таким образом, фенотип «ГБН + АГ» впервые был диагностирован неврологом у этой пациентки в возрасте 55 лет. Пациентке было рекомендовано генетическое профилирование системы NOS, в том числе ОНВ генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*.*

*Результаты генетического профилирования представлены в таблице 29. Таким образом, у пациентки выявлен гомозиготный рецессивный генотип TT rs3782218 гена *NOS1*, кодирующего фермент nNOS.*

*Этим объясняется генетически детерминированное снижение функциональной активности nNOS и снижение синтеза NO в цереброваскулярных и периферических сосудах, скелетных мышцах, что предрасполагает к вазоспазму и мышечному спазму.*

Таблица 29 – Результаты генетического профилирования пациентки А., 56 лет, с фенотипом «ГБН + АГ» (клинически значимое отклонение выделено)

| Ген: OMIM<br>(Локализация) | Фермент | Однонуклеотидный<br>вариант  | Норма | Результат |
|----------------------------|---------|------------------------------|-------|-----------|
| NOS1: 163731<br>(12q24.22) | nNOS    | rs3782218<br>(117771511 C>T) | CC    | <b>TT</b> |
|                            |         | rs7314935<br>(117718837 G>A) | GG    | GG        |
| NOS2: 163730<br>(17q11.2)  | iNOS    | rs2779249<br>(26128581 C>A)  | CC    | CC        |
|                            |         | rs2297518<br>(26096597 G>A)  | GG    | GG        |
| NOS3: 163729<br>(7q36.1)   | eNOS    | rs1799983<br>(150696111 G>T) | GG    | GG        |
|                            |         | rs2070744<br>(150690079 T>C) | TT    | TC        |

Результаты генетического профилирования коррелировали с фенотипом «ГБН + АГ» у самой пациентки и ееотягощенным наследственным анамнезом по материнской линии (фенотип «ГБН + АГ» выявлен также у 79-летней матери пациентки).

*Рекомендации:*

1) Ведение дневника АД и дневника головной боли. Через две недели ведения дневника на повторной консультации пациентка сама обратила внимание на то, что эпизоды повышения АД и эпизоды головной боли не всегда совпадают, хотя ранее считала эту связь прямой.

2) Регулярный прием гипотензивной терапии. Рекомендуется заменить эналаприл на периндоприл. Поскольку эналаприл имеет головную боль в списке НР и не рекомендуется пациентам с клиническим фенотипом «ГБН + АГ».

3) Консультация психотерапевта и изменение образа жизни.

4) Отмена регулярного приема НПВС во избежание развития ЛИГБ.

### 3.6 Разработка персонализированного подхода к ведению пациентов с фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»

В результате исследования была разработана Шкала балльной оценки клинических (негенетических) и генетических предикторов развития фенотипа «ГБН + АГ» (Таблица 30).

При расстановке баллов учитывались изученные в рамках настоящего исследования и показавшие свою статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) негенетические и генетические предикторы развития фенотипа «ГБН + АГ».

Как показано в таблице 30, чем больше значимость изученных негенетических и/или генетических предикторов, тем выше риск развития фенотипа «ГБН + АГ». У пациентов с АГ с общим баллом до 5 риск развития фенотипа «ГБН + АГ» является низким, у пациентов с АГ с общим баллом больше 9 – высоким. Чем больше сумма баллов, тем выше риск формирования изучаемого фенотипа у пациентов с АГ – сумма баллов: от 0 до 5 – низкий риск развития фенотипа «ГБН + АГ»; 6–8 баллов – средний риск развития фенотипа «ГБН + АГ»; 9–14 баллов – высокий риск развития фенотипа «ГБН + АГ».

Кроме того, с учетом результатов, полученных в ходе настоящего исследования, помимо выше представленной Шкалы, был разработан Персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития фенотипа «ГБН + АГ» у пациентов с АГ (Рисунок 10).

Согласно этому алгоритму, всем пациентам с АГ в амбулаторных условиях рекомендовано обследование на предмет выявления и оценки клинических предикторов развития фенотипа «ГБН + АГ», включая определение уровня ежедневной физической активности, антропометрию, нейропсихологическое тестирование эмоциональной лабильности и тревоги. В случае получения высоких баллов и определения, с учетом оценки клинических предикторов, среднего риска (от 6 до 8 баллов), рекомендовано ДНК-тестирование генетических предикторов высокого риска (rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1*) развития фенотипа «ГБН + АГ».

Таблица 30 – Шкала балльной оценки клинических (негенетических) и генетических предикторов развития фенотипа «ГБН + АГ»

| Предиктор                                                                                                                                                               | Критерий                                                   | Примечание                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень физической активности:<br>- привычная нагрузка<br>(интенсивная или умеренная)<br>- периодическая нагрузка<br>(интенсивная или умеренная)<br>- низкая активность | 0 баллов<br>+ 1 балл<br>+ 2 балла                          | Умеренная физическая нагрузка – нагрузка, которую можно выдержать в течение 60 мин, интенсивная – 30 мин.<br>Привычной считается:<br>умеренная – минимум 150 мин в неделю;<br>интенсивная – минимум 75 мин в неделю.                                                         |
| Ожирение:<br>- нормальная масса тела<br>- избыточная масса тела<br>- первая степень<br>- вторая степень<br>- третья степень                                             | - 1 балл<br>0 баллов<br>+ 1 балл<br>+ 2 балла<br>+ 2 балла | По индексу массы тела:<br>нормальная масса тела – 20–24,9 кг/м <sup>2</sup><br>избыточная масса тела – 25–29,9 кг/м <sup>2</sup><br>первая степень – 30–34,9 кг/м <sup>2</sup><br>вторая степень – 35–39,9 кг/м <sup>2</sup><br>третья степень – $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> |
| Эмоциональная лабильность<br>- низкая<br>- средняя<br>- высокая<br>- очень высокая                                                                                      | - 1 балл<br>0 баллов<br>+ 1 балл<br>+ 2 балла              | По Шкале эмоциональной возбудимости:<br>низкая – 0–7 баллов;<br>средняя – 8–13 баллов;<br>высокая – 14–17 баллов;<br>очень высокая – 18–20 баллов;                                                                                                                           |
| Уровень личностной тревожности<br>- низкий<br>- умеренный<br>- высокий                                                                                                  | 0 баллов<br>+ 1 балл<br>+ 2 балла                          | По шкале Спилбергера:<br>низкий – 0–30 баллов<br>умеренный – 31–45 баллов<br>высокий – 46–80 баллов                                                                                                                                                                          |
| Носительство аллельных вариантов rs3782218 гена <i>NOS1</i><br>- CC<br>- CT<br>- TT                                                                                     | 0 баллов<br>+ 2 балла<br>+ 4 балла                         | CC – гомозиготный доминантный генотип<br>CT – гетерозиготный генотип<br>TT – гомозиготный рецессивный генотип                                                                                                                                                                |
| Носительство аллельных вариантов rs7314935 гена <i>NOS1</i><br>- GG<br>- GA<br>- AA                                                                                     | 0 баллов<br>+ 1 балл<br>+ 2 балла                          | GG – гомозиготный доминантный генотип<br>GA – гетерозиготный генотип<br>AA – гомозиготный рецессивный генотип                                                                                                                                                                |

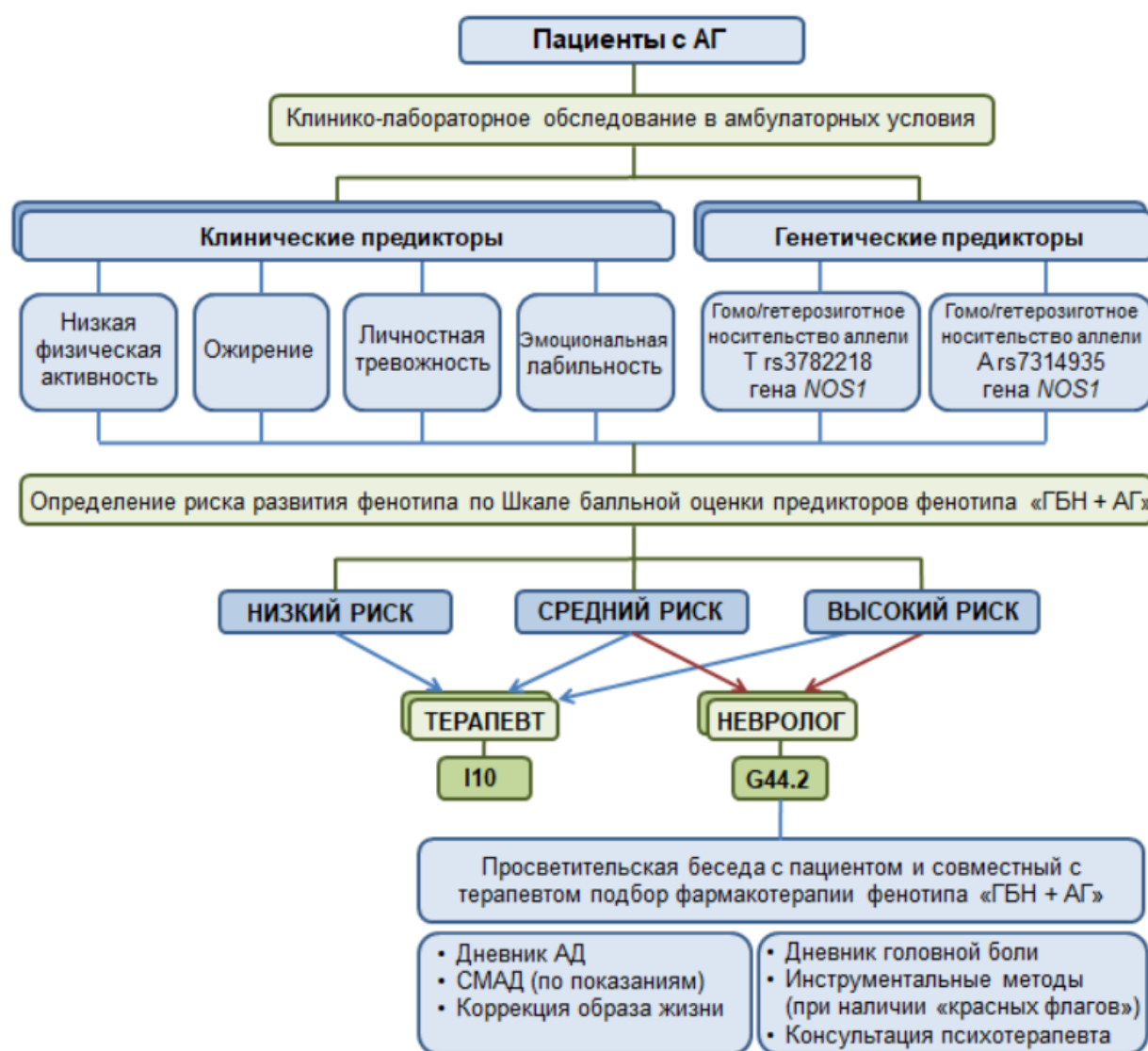


Рисунок 10 – Персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития фенотипа «ГБН + АГ» у пациентов с АГ

При определении среднего и высокого риска развития фенотипа «ГБН + АГ» пациент с АГ нуждается в диспансерном наблюдении не только у терапевта (или кардиолога), но и у невролога. Важен совместный неврологом и терапевтом подбор рациональной фармакотерапии, с целью исключения ЛИГБ и индукции эпизодов ГБН на фоне приема гипотензивных препаратов отдельных фармакологических групп.

Для реализации внедрения разработанных шкалы и алгоритма в реальную клиническую практику дополнительно была разработана стратегия принятия решений, с учетом основных клинико-диагностических проблем [16]:

### Проблема I.

У пациента с АГ развивается эпизод головной боли (по его мнению, «на фоне подъема АД»), он, не измеряя АД, принимает гипотензивные препараты.

При этом:

1) Если АД было в пределах нормальных значений (САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт.ст.), то прием гипотензивных препаратов может привести к осложнениям, связанным с гипотонией (например, гипотонический криз, нарушения сердечного ритма и другие).

⇒ Стратегия: объяснение пациенту значимости регулярного измерения АД во избежание бесконтрольной гипотензивной терапии.

2) Если АД было повышено в пределах умеренных значений (САД  $\geq$  140 и < 180 мм рт.ст., ДАД  $\geq$  90 и < 110 мм рт.ст.), после приема гипотензивного препарата головная боль не прекращается, так как причина ее развития не была связана с повышением АД. За этим следует повторный прием гипотензивного препарата (также без клинического эффекта), что является не только угрозой гипотонии, но и представляет собой высокий риск, поскольку некоторые гипотензивные препараты могут сами индуцировать эпизод головной боли и усугублять течение ГБН (Приложение Ж, Таблица Ж1).

⇒ Стратегия: объяснение пациенту необходимости одновременного ведения дневника АД и дневника головной боли, чтобы наглядно показать ему первичный характер головной боли и целесообразность назначения терапии ГБН, что поможет избежать злоупотребления гипотензивными препаратами.

### Проблема II.

У пациента с диагнозом ГБН, который еще не знает, что у него дебютировало коморбидное заболевание – АГ, возникает эпизод головной боли.

1) Пациент бесконтрольно принимает моно- или поликомпонентные обезболивающие препараты и/или НПВС, самостоятельно увеличивая дозу и/или кратность их приема в связи с отсутствием эффекта, без контроля уровня АД.

⇒ Стратегия: заблаговременное предупреждение пациента о возможных негативных последствиях самолечения ГБН и риске развития ЛИГБ, тяжело поддающейся терапии.

2) При отсутствии гипотензивной терапии, а также с учетом того, что некоторые моно- или поликомпонентные обезболивающие препараты и/или НПВС сами могут приводить к повышению АД (например, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа (Приложение Ж, Таблица Ж2), степень тяжести АГ может неуклонно нарастать, что повышает риск развития осложненного гипертонического криза, гипертонической энцефалопатии или других потенциально инвалидизирующих цереброваскулярных или сердечно-сосудистых осложнений.

⇒ Стратегия: пациентам с ГБН, особенно пожилого возраста, целесообразно рекомендовать СМАД для исключения фенотипа «ГБН + АГ».

#### **ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. АССОЦИАТИВНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ NOS**

Девяносто один участник этого исследования был успешно генотипирован по rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1*. Насколько нам известно, это первое исследование этих двух ОНВ как генетических биомаркеров высокого риска развития фенотипа «ГБН + АГ». Ранее проведенные нами в рамках настоящего исследования тематические обзоры [182, 183] продемонстрировали, что ассоциативные генетические исследования роли этих ОНВ гена *NOS1* в развитии АГ и первичных головных болей пока одиночные.

Большинство ассоциативно-генетических исследований rs3782218 и rs7314935 с первичными головными болями проводились на примере пациентов с мигренью [182], имеющей отличные от ГБН патогенетические механизмы развития. Так, не было обнаружено никаких ассоциаций этих двух ОНВ с высоким риском развития мигрени в японской (Ishii M. et al. (2014) [157]) и испанской (García-Martín E. et al. (2019) [55]) популяциях. Насколько нам известно, роль rs3782218 и rs7314935, как генетических предикторов развития ГБН, ранее не изучалась. Кроме того, rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* исследовались как генетические предикторы развития АГ. Так, Levinsson A. et al. (2014) показали на примере шведской популяции, что носительство минорной аллели Т и гомозиготного рецессивного генотипа ТТ rs3782218 снижает риск развития АГ (ОШ = 0,81; 95 % ДИ 0,67 – 0,97,  $p = 0,02$ ), а носительство минорной аллели А и гомозиготного рецессивного генотипа АА rs7314935, наоборот, повышает этот риск (ОШ = 2,15; 95 % ДИ 1,06 – 4,37,  $p = 0,03$ ) [144].

Данные, полученные в ходе настоящей работы, дополняют предыдущие исследования роли ОНВ rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* как генетических биомаркеров АГ, однако не полностью согласуются с результатами Levinsson A. Et al. (2014) [144]. Так, наше исследование на примере сибирской популяции показало, что носительство минорной аллели Т rs3782218 не

ассоциировано с развитием АГ (ОШ = 5,55; 95 % ДИ 0,63 – 48,95,  $p = 0,086$ ), однако ассоциировано с высоким риском развития фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 22,18; 95 % ДИ 2,84 – 173,54,  $p = 0,000065$ ) [142]. При этом аллель T rs3782218 является аллелью риска развития фенотипа, а в исследовании Levinsson A. et al. (2014) [144] аллель T rs3782218 имела протективный эффект в развитии АГ. Согласно результатам настоящего исследования, носительство минорной аллели A и гетерозиготного генотипа GA второго изучаемого ОНВ rs7314935 также ассоциировано с высоким риском развития фенотипа «ГБН + АГ» (ОШ = 3,47; 95 % ДИ 1,04 – 11,56,  $p = 0,038$ ), но не АГ (ОШ = 1,58; 95 % ДИ 0,44 – 5,68,  $p = 0,479$ ). Построение рецессивной модели, то есть сравнение частот носительства гомозиготного генотипа по минорной аллели, не представлялось возможным, так как среди представителей контрольной группы в исследуемой выборке не было идентифицировано таких носителей.

Важно заметить, что на данном этапе невозможно экстраполировать найденную в исследуемой выборке генетическую предрасположенность к развитию фенотипа «ГБН + АГ» на всю Восточную Сибирь с ее многонациональностью и разнообразием коренных народностей. Объем выборки достаточно небольшой, а критерии исключения из исследования привели к отсутствию этнического и расового разнообразия для формирования полной картины аллельного распределения в Восточной Сибири. Однако, полученные результаты среди нескольких десятков проб показали перспективность дальнейшего изучения, но с учетом фактора популяционной стратификации. Так как очевидно, что частоты аллелей и генотипов rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* будут разниться не только среди представителей Европы и Азии (Рисунок 7А и 7Б) [91], но среди представителей различных регионов России, особенно учитывая ее площадь и протяженность. Было показано, что на территории России генофонд восточно-сибирской популяции больше подвержен «притоку генов» из стран азиатского направления, чем генофонд центрально-европейской популяции, подверженной «притоку генов» из стран западноевропейского направления.

Далее остановимся на ОНВ гена *NOS2* как генетических предикторах АГ и фенотипа «ГБН + АГ». Все участники были успешно генотипированы по rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2*. Насколько нам известно, это первое исследование ассоциации ОНВ rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* с развитием АГ и фенотипа «ГБН + АГ» на территории Восточной Сибири. Тем не менее, при анализе зарубежной литературы [182, 183] были найдены ассоциативные генетические исследования роли ОНВ гена *NOS2* в развитии АГ и первичных головных болей, однако их результаты противоречивы. Возможно, такая противоречивость результатов обусловлена этнической и расовой неоднородностью выборок, а также различными климатогеографическими условиями регионов проживания включенных в эти исследования участников. Поскольку внешнесредовые факторы могут существенно влиять на уровень экспрессии фермента iNOS по сравнению с другими ферментами синтеза NO, включая nNOS и eNOS, место проживания (например, в условиях крупного промышленного города с неблагоприятной экологической обстановкой) пациентов, страдающих АГ, может влиять на активность этого фермента и его эффекты, наряду с генетическими факторами. Однако, в ранее проведенных немногочисленных ассоциативных генетических исследованиях роли ОНВ гена *NOS2*, как предиктора первичных головных болей и АГ, этому вопросу не уделялось внимания. В связи с этим, результаты настоящего исследования отражают ассоциацию выше указанных ОНВ гена *NOS2* с риском развития фенотипа «ГБН + АГ» у взрослых пациентов, проживающих в условиях крупного промышленного города СФО (г. Красноярск), для которого характерен высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха. Это объясняет причину, по которой полученные результаты не могут быть напрямую экстраполированы на жителей других регионов Российской Федерации с лучшей или худшей экологической обстановкой. Кроме того, эта причина объясняет сложности сопоставления полученных результатов с результатами ранее проведенных исследований в зарубежных странах. К сожалению, доступные результаты зарубежных исследований не содержат информации о климатогеографических условиях и

экологической обстановке региона проживания участников этих ассоциативных генетических исследований. Тем не менее, в настоящем обсуждении полученных результатов нами они сопоставлены без учета вышеперечисленных внешнесредовых факторов, вероятно влияющих на уровень экспрессии и клинические эффекты iNOS.

Так, Zhai Z. et al. (2018) [165] изучали роль rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* в развитии АГ на примере китайской популяции, Oliveira-Paula G. H. et al. (2013) [113] – на примере бразильской популяции, Nikkari S. T. et al. (2015) [143] – на примере финской популяции.

Zhai Z. et al. (2018) пришли к выводу, что носительство минорной аллели А rs2297518 повышает риск развития АГ в аддитивной (ОШ = 1,35; 95 % ДИ 1,15 – 1,57) и доминантной (ОШ = 1,52; 95 % ДИ 1,21 – 1,91) генетических моделях. В нашем исследовании на примере сибирской популяции (европеоиды) были получены схожие результаты в общей модели (ОШ = 8,17; 95 % ДИ 2,03 – 32,79) [29, 62]. Oliveira-Paula G. H. et al. (2013) [113] показали, аналогично результатам исследования Zhai Z. et al. (2018) [165] и результатам нашего исследования, статистически значимую ассоциацию носительства минорной аллели А rs2297518 с повышенным риском развития АГ в доминантной модели (ОШ = 2,05; 95 % ДИ 1,16 – 3,75). В то же время, в исследовании Nikkari S. T. et al. (2015) [143] носительство минорной аллели А rs2297518 статистически значимо не влияло на риск развития АГ (ОШ = 1,2; 95 % ДИ 0,86 – 1,69) в отличие от трех описанных выше работ.

Zhai Z. et al. (2018) также получили статистически значимые результаты ассоциации носительства минорной аллели А rs2779249 с развитием АГ в аддитивной (ОШ = 1,27; 95 % ДИ 1,12 – 1,44), доминантной (ОШ = 1,31; 95 % ДИ 1,09 – 1,59) и рецессивной (ОШ = 1,68; 95 % ДИ 1,28 – 2,19) моделях, что также согласовывалось с нашими результатами в мультипликативной модели (ОШ = 2,94; 95 % ДИ 1,21 – 7,15) [62], однако рецессивную модель нам построить не удалось ввиду отсутствия носителей гомозиготного рецессивного генотипа в контрольной группе участников. Nikkari S. T. et al. (2015) [143] также установили,

что носительство минорной аллели A rs2779249 ассоциировано с высоким риском развития АГ (ОШ = 1,47; 95 % ДИ 1,08 – 2,01) у финнов. Однако, Oliveira-Paula G. H. et al. (2013) [113] не выявили ассоциации этого ОНВ с риском развития АГ (ОШ = 0,93; 95 % ДИ 0,37 – 2,39) у бразильцев, в отличие от результатов других вышеописанных исследований и нашего исследования.

Несмотря на высокий интерес ученых к изучению роли гена *NOS2* и фермента iNOS в развитии АГ и повышение числа исследований этого вопроса в зарубежных странах, интерес к изучению роли гена *NOS2* в развитии ГБН и фенотипа «ГБН + АГ» на старте, хотя изучение роли фермента iNOS в развитии ГБН уделяется достаточно внимания. Тем не менее, ранее проведенных ассоциативных генетических исследований роли ОНВ гена *NOS2* как генетических предикторов развития ГБН и фенотипа «ГБН + АГ» не найдено как в Российской Федерации, так и за рубежом. Хотя, ассоциативные генетические исследования некоторых ОНВ гена *NOS2* проводились у пациентов с другими формами первичных головных болей, но не с ГБН.

Например, de O S Mansur T. et al. (2012) [114] на примере выборки пациентов из Бразилии показали, что носительство минорной аллели A rs2297518 статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития мигрени с аурой (ОШ = 1,81; 95 % ДИ 1,08 – 3,06), в то время как ассоциации rs2779249 с риском развития мигрени не было найдено. Однако, у носителей гаплотипа AA rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* был показан более высокий риск развития мигрени с аурой (ОШ = 1,99; 95 % ДИ 1,03 – 3,86).

Проанализируем ОНВ гена *NOS3* как генетические предикторы АГ и фенотипа «ГБН + АГ». Все участники были успешно генотипированы по rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3*. Также как и описанные выше исследования ОНВ генов *NOS1* и *NOS2*, изученных в рамках настоящей работы, исследования ОНВ rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* при фенотипе «ГБН + АГ» ранее не проводились как в Российской Федерации, так и за рубежом. Хотя ассоциативные генетические исследования ОНВ rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* с риском развития АГ активно изучались ранее за рубежом, при этом

полученные результаты противоречивы, что может быть обусловлено различным дизайном и этнической неоднородностью выборок [183].

Так, Conen D. et al. (2008, 2009) [56, 61] в рамках крупного американского проекта «Research of the female genome (Исследование женского генома)» показали, что носительство минорной аллели T rs1799983 повышало риск развития АГ в исследуемой выборке европеоидов (ОШ = 1,047; 95 % ДИ 1,006 – 1,089). Это согласовывалось с результатами нашего исследования, где была показана значимая ассоциация носительства минорной аллели T rs1799983 с риском развития АГ по сравнению со здоровыми добровольцами (ОШ = 6,22; 95 % ДИ 2,32 – 16,7), но не с риском развития фенотипа «ГБН + АГ».

Kingah P. L. et al. (2010) в рамках другого американского проекта «Atherosclerosis Risk in Community (Риск атеросклероза в обществе)» изучили более разнообразную, включающую как женщин, так и мужчин, как европеоидов, так и афроамериканцев, выборку пациентов. В отличие от результатов Conen D. et al. (2008, 2009) [56, 61] и результатов нашего исследования, этими авторами не было обнаружено статистически значимых различий в частоте носительства минорной и мажорной аллелей и генотипов rs1799983 между основной (пациенты с АГ) и контрольной группами, а также в зависимости от расы (европеоиды:  $p = 0,8$ ; афроамериканцы:  $p = 0,5$ ) [60].

Две группы китайских исследователей, Li J. et al. (2011) [58] и Zhao Q. et al. (2006) [63] проанализировали влияние носительства минорной и мажорной аллелей пяти ОНВ гена *NOS2*, включая rs1799983 и rs2070744, на риск развития АГ на примере жителей юго-западных и северных регионов Китая. После множественных сравнений, Li J. et al. (2011) [58] выявили статистически значимую ассоциацию носительства минорной аллели T rs1799983 (ОШ = 1,49; 95 % ДИ 1,14 – 1,96) с развитием АГ у ханьцев на юго-западе Китая. Zhao Q. et al. (2006) [63], в отличие от коллег из южного региона Китая, не обнаружили статистически значимых различий в частоте носительства аллелей и

генотипов rs1799983 и rs2070744 между пациентами с АГ и здоровым контролем у ханьцев на севере Китая.

Параллельно китайским работам [58, 63], проводились аналогичные исследования в других странах. Sandrim V. C. et al. (2006) [83] и Moe K. T. et al. (2006) [53] не обнаружили статистически значимых различий в частоте носительства аллелей и генотипов rs1799983 и rs2070744 у пациентов с АГ и здоровых участников, проживающих в Бразилии и Сингапуре, соответственно.

Shankarishan P. et al. (2014) [82] провели исследование на примере популяции Индии и показали, что гомозиготный рецессивный генотип ТТ rs1799983 был статистически значимо ассоциирован с высоким риском развития АГ (ОШ = 7,84; 95 % ДИ 2,57 – 23,96). В нашем исследовании расчет риска развития АГ у носителей гомозиготного рецессивного генотипа ТТ провести было невозможно, так как в контрольной группе (здоровые добровольцы), отсутствовали представители с таким генотипом. Однако, носительство гетерозиготного генотипа СТ rs1799983 повышало риск развития АГ (ОШ = 6,25; 95 % ДИ 1,98 – 19,78) в сибирской популяции.

В то же время, результаты ассоциативного генетического исследования Gamil S. et al. (2017) [59] на примере суданской популяции (арабы) противоречили результатам нашего исследования. Так, у арабов Судана rs2070744 значительно повышал риск развития АГ в доминантной генетической модели (ОШ = 2,14; 95 % ДИ 1,23 – 3,74), в то время как rs1799983 не показал значимых ассоциаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящего исследования были выявлены клинические (негенетические) предикторы фенотипа «ГБН + АГ» – низкая физическая активность и ожирение второй и третьей степени. Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. [13], с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с АГ необходима регулярная аэробная физическая активность и поддержание нормальной массы тела. Очевидно, что два эти критерия имеют непосредственную взаимосвязь между собой. Низкая физическая активность, кроме того, подразумевает под собой и гиподинамию, часто ассоциированную с позным напряжением, одним из основных триггеров ГБН [29]. Эти клинические (негенетические) предикторы ранее хорошо изучены и имеют достаточную доказательную базу в отношении повышенного АД и развития ГБН по отдельности (как самостоятельные нозологии), однако не изучались ранее в аспекте клинического фенотипа «ГБН + АГ».

Тревога является известным триггером развития эпизода головной боли и повышения АД. Однако нами не найдено исследований, изучающих нейropsychологические особенности и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ». В рамках настоящего исследования было показано, что высокий уровень нейротизма и личностной тревожности являются предикторами развития ГБН у пациентов с АГ. Показано, что тревожность как личностная черта – это важный предиктор (маркер, предрасполагающая черта) развития клинического фенотипа «ГБН + АГ». То есть, пациенты с АГ, имеющие предрасположенность к развитию тревожных расстройств, чаще подвержены развитию коморбидной ГБН. Кроме того, на основании полученных данных продемонстрировано, что сама по себе тревога (как состояние, как ответная реакция на внешнее воздействие) является триггером (провокатором, спусковым крючком) повышения АД и развития эпизода ГБН.

Таким образом, личностная тревожность, наряду с эмоциональной лабильностью, являются важными негенетическими предикторами развития клинического фенотипа «ГБН + АГ». А тревога и стресс, возникающие в ответ на влияние внешне-средовых факторов, следует рассматривать как триггеры ГБН и АГ, а также их фенотипа.

Кроме того, проведенное исследование свидетельствует о важности планирования и проведения ассоциативных генетических исследований роли ОНВ генов *NOS1*, *NOS2* и *NOS3* как новых генетических биомаркеров клинического фенотипа «ГБН + АГ».

Изученные ОНВ rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* можно использовать для оценки риска развития фенотипа «ГБН + АГ» среди лиц европейского происхождения. Это важно с научной и клинической точек зрения, поскольку в последние годы предложен новый класс препаратов, ингибирующих pNOS, как для лечения ГБН, так и для лечения АГ. Новая стратегия прогнозирования и базисной терапии фенотипа «ГБН + АГ» позволит повысить эффективность и безопасность лечения, улучшить качество жизни пациентов и снизить риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений.

Изученные ОНВ rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* могут быть полезны для прогнозирования риска развития АГ у взрослых пациентов европейского происхождения, проживающих в условиях крупного промышленного города Восточной Сибири. Однако, прогностическая роль этих ОНВ как генетических предикторов ГБН и фенотипа «ГБН + АГ» нуждается в дальнейшем изучении. Изученный ОНВ rs1799983 гена *NOS3* может рассматриваться как генетический предиктор высокого риска развития АГ у лиц европейского происхождения, проживающих в Восточной Сибири, но не изучаемого фенотипа «ГБН + АГ».

Развитие фенотипов – сложный и многогранный процесс ввиду наличия в геноме большого числа ДНК последовательностей, а также многокомпонентного контроля экспрессии генов, и, соответственно, функций синтезированных с их учетом молекул. Так, фенотип – это эффект взаимодействий между большим числом ОНВ и различными эндогенными особенностями организма человека, а

также внешнесредовыми (экологическими) факторами. В сложных фенотипах (например, «ГБН + АГ») эффект вовлеченных аллелей ОНВ может варьироваться от минимального или незаметного до значительного [62]. В то же время, вероятно, что лишь несколько аллелей определенных ОНВ оказывают существенное влияние на развитие этого фенотипа при одновременном наличии нескольких клинических предикторов. Исходя из современных подходов к фенотипированию и генетике мультифакторных заболеваний, многие ОНВ имеют умеренные эффекты, которые сами по себе могут быть незаметны. Однако, для минорных аллелей, в отличие от мажорных аллелей (аллелей «дикого типа»), не характерна эволюционная избирательная фильтрация и, следовательно, минорные аллели этих ОНВ могут иметь больший клинический эффект при фенотипировании пациентов группы риска рассматриваемого заболевания [62].

Градиент величины клинического эффекта отчасти связан с количеством конкурирующих генетических и негенетических предикторов, вносящих свой вклад в развитие фенотипа «ГБН + АГ». Результаты настоящей работы подтверждают и дополняют ранее существующие представления о мультифакторной природе таких сложных фенотипов. Вопрос трансформации АГ в клинический фенотип «ГБН + АГ» остается дискуссионным, при этом не найдено ранее разработанных шкал оценки риска и алгоритмов прогнозирования развития этого фенотипа в России и за рубежом.

Внедрение разработанных шкалы, алгоритма и стратегии принятия решений для неврологов при работе с пациентами с высоким риском развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» в практику лечебно-профилактических учреждений поможет усовершенствовать существующие подходы к диспансерному наблюдению путем персонализации тактики ведения пациентов с АГ на амбулаторном этапе. Это, в свою очередь, может позволить уменьшить риск неблагоприятного течения рассматриваемого фенотипа и избежать его цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, а также риск формирования ЛИГБ.

## ВЫВОДЫ

1. Приверженность неврологов и терапевтов к использованию МКГБ в реальной клинической практике высокая (86,5 %), но терапевты недостаточно хорошо ориентируются в критериях МКГБ-III (24,0 %). Частота вероятных диагностических ошибок высока как у терапевтов (72,0 %), так и у неврологов (50,0 %). Выявлена необоснованно высокая востребованность инструментальных методов диагностики у пациентов с жалобами на головную боль (МРТ шейного и грудного отдела позвоночника – 87,9 %; МРТ головного мозга – 81,4 %; дуплексное сканирование сосудов головы и шеи – 79,7%). Неврологи (47,0 %) и терапевты (56,0 %) недостаточно информированы о современных подходах к профилактике ГБН, в вопросах терапии ГБН неврологи (75,5 %) ориентируются лучше терапевтов (40,0 %). Только половина врачей (45,8 %) знакомы с распространенным фенотипом «ГБН + АГ». Неврологи и терапевты осведомлены о риске провокации головной боли гипотензивными ЛС (93,2 %), выявлена недостаточная осведомленность (37,2 %) в подходах к фармакотерапии ГБН у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» у врачей обеих специальностей.

2. Ведущими клиническими экзогенными предикторами развития фенотипа «ГБН + АГ» являются низкая физическая активность (43,3 %) и ожирение второй (26,7 %) и третьей (16,7 %) степени. Основными триггерами эпизода ГБН у пациентов с АГ являются стресс (77,3 %) и позное напряжение (66,7 %). Пациенты с фенотипом «ГБН + АГ» считают повышение АД (10,0 %) дополнительным триггером эпизода ГБН, а эпизоды головной боли (60,0 %) – основным триггером повышения АД.

3. Ведущими клиническими эндогенными предикторами развития фенотипа «ГБН + АГ» являются эмоциональная лабильность (26,3 %) и личностная тревожность (47,4 %). Высокий уровень тревоги (42,2 %) и ситуативная тревожность (36,8 %) в ответ на воздействие стрессового фактора являются основными триггерами развития фенотипа «ГБН + АГ».

4. Выявлена ассоциация минорной аллели Т (ОШ = 22,18) и гетерозиготного генотипа СТ (ОШ = 20,0) rs3782218, а также гетерозиготного генотипа ГА (ОШ = 3,47) rs7314935 гена *NOS1* с развитием фенотипа «ГБН + АГ» у взрослых молодого и среднего возраста европейского происхождения, проживающих в крупном промышленном городе СФО (г. Красноярск). Выявлена ассоциация аллельных вариантов rs2297518, rs2779249 гена *NOS2* и rs1799983 гена *NOS3* с развитием АГ, но не с развитием фенотипа «ГБН + АГ» в исследуемой популяции.

5. Разработанные Шкала балльной оценки клинических (негенетических) и генетических предикторов развития фенотипа «ГБН + АГ» и Персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития фенотипа «ГБН + АГ», лежащие в основе стратегии принятия решений при ведении пациентов с АГ с высоким риском развития фенотипа «ГБН + АГ», позволяют усовершенствовать тактику работы с данной категорией пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неврологам, терапевтам и врачам общей практики (семейным врачам): отведение особого внимания при сборе анамнеза у пациентов с АГ ведущим клиническим экзогенным (низкая физическая активность и ожирение) и эндогенным (эмоциональная лабильность и личностная тревожность) предикторам фенотипа «ГБН + АГ» для раннего их выявления и своевременной коррекции;

2. Неврологам, терапевтам и врачам общей практики (семейным врачам), участвующим в ведении больных с АГ: использование критериев диагностики ГБН и головной боли, связанной с нарушением гомеостаза, согласно МКГБ-III (2018) и российским клиническим рекомендациям «Головная боль напряжения (ГБН)» (2021); санитарно-просветительская работа с пациентами с АГ; рекомендация ведения дневников головной боли и АД; рекомендация регулярного измерения АД, особенно перед приемом гипотензивных препаратов.

3. Неврологам, терапевтам, врачам общей практики (семейным врачам) и врачам функциональной диагностики: использование рекомендаций МКГБ-III (2018) и российских клинических рекомендаций «Головная боль напряжения (ГБН)» (2021) при выборе и частоте назначения методов инструментальной диагностики головной боли у пациентов с АГ.

4. На уровне высших учебных медицинских учреждений: включение в программу последипломной подготовки неврологов, терапевтов и врачей общей практики (семейных врачей) вопросов о клинических и генетических предикторах, особенностях течения и ранней диагностики фенотипа «ГБН + АГ».

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

БОС-терапия – нейropsychологическая реабилитация с помощью тренировки с биологической обратной связью

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВГБ – влияние головной боли

ВПГБ – время, потерянное из-за головной боли

ГБН – головная боль напряжения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПМ – дисфункция перикраниальных мышц

ИМТ – индекс массы тела

КПТ – когнитивно-поведенческая психотерапия

ЛИГБ – лекарственное-индуцированная головная боль

ЛС – лекарственное средство

МКБ – Международная классификация болезней

МКГБ – Международная классификация головных болей

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТС – мышечно-тонический синдром

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НР – нежелательные реакции

ОББ – общий балл болезненности

ОЛГБ – ответ на лечение головной боли

ОНВ – одонуклеотидный вариант

ОШ – отношение шансов

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СИ – суточный индекс

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

СФО – Сибирский федеральный округ

ТФАР – тревожность, фрустрированность, агрессивность и ригидность

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХЕГБ – хроническая ежедневная головная боль

цГМФ – циклический гуанозин-3',5'-монофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧМН – черепно-мозговой нерв

ШЭВ – шкала эмоциональной возбудимости

ЭГБН – эпизодическая головная боль напряжения

HALT – headache-attributed lost time (время, потерянное из-за головной боли)

HIT – headache impact test (влияние головной боли)

HURT – headache under-response to treatment (ответ на лечение головной боли)

NO – nitric oxide (оксид азота)

NOS – nitric oxide synthase (синтаза оксида азота): eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; nNOS – нейрональная синтаза оксида азота

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, В. В. Острые скелетно-мышечные болевые синдромы: неврологические аспекты лечения / В. В. Алексеев // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 10. – С. 60–64.
2. Артериальная гипертония и мигрень: современное состояние проблемы / О. Н. Антропова, Е. В. Пархоменко, И. В. Осипова, И. Л. Маркина. – DOI 10.31684/25418475-2022-4-128 // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 4(28). – С. 128–132.
3. 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.
4. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А. М. Вейна. – Москва: МЕДпресс-информ, 2001. – 368 с.
5. Голиков, П. П. Сердечно-сосудистая система и генерация оксида азота / П. П. Голиков // Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – Москва: ИД «Медпрактика-М», 2004. – С. 61–76.
6. Головная боль у больных артериальной гипертонией / В. А. Парфенов, В. В. Алексеев, Н. С. Шварева, А. А. Рыжак // Клиническая геронтология. – 2001. – Т. 6, № 5. – С. 3–9.
7. Гуманова, Н. Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NO<sub>x</sub> и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) / Н. Г. Гуманова. – DOI 10.17116/profmed202124091102 // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 102–109.
8. Использование опросника HURT для изучения проблем менеджмента головных болей в ЗАТО Железногорск / А. В. Кондратьев, А. В. Шульмин, Н. А. Шнайдер [и др.]. – DOI 10.25731/RASP.2018.03.022 // Российский журнал боли. – 2018. – № 3(57). – С. 78–86.

9. Калашников, В. И. Клинико-доплерографические сопоставления у пациентов с головной болью напряжения / В. И. Калашников, С. К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2016. – № 2(80). – С. 71–79.
10. Каракулова, Ю. В. Серотонинергические механизмы головной боли напряжения / Ю. В. Каракулова // Российский журнал боли. – 2013. – № 1(38). – С. 21–22.
11. Каракулова, Ю. В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения / Ю. В. Каракулова // Российский журнал боли. – 2017. – № 1(52). – С. 9–10.
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения / Л. Р. Ахмадеева, Ю. Э. Азимова, Ю. В. Каракулова [и др.] // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 7. – С. 411–419.
13. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых / Российское кардиологическое общество. – Текст: электронный. – URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) (дата обращения: 22.03.2023).
14. Клинические рекомендации. Головная боль напряжения (ГБН) / Всероссийское общество неврологов (ВОН), Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ). – Текст: электронный. – URL: [http://interneuro.ru/include/%D0%9A%D0%A0%20%D0%93%D0%91%D0%9D%20%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB\\_%D0%94%D0%BB%D1%8F%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82%D0%BE%D0%B2\\_01.03.21.pdf](http://interneuro.ru/include/%D0%9A%D0%A0%20%D0%93%D0%91%D0%9D%20%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB_%D0%94%D0%BB%D1%8F%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82%D0%BE%D0%B2_01.03.21.pdf) (дата обращения: 22.03.2023).
15. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.

16. Коморбидность артериальной гипертонии и головной боли напряжения / М. М. Петрова, П. В. Москалева, Н. А. Шнайдер, Р. Ф. Насырова. – DOI 10.18087/cardio.2020.10.n1363 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 132–140.
17. Корабельникова, Е. А. Нарушения сна и головная боль: соотношение и взаимовлияние / Е. А. Корабельникова, М. В. Журавлева. – DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-39-36-46 // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 39. – С. 36–46.
18. Мамедова, З. Д. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами / З. Д. Мамедова, Т. Г. Фатеева, В. А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 28–31.
19. Мантрова, И. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / И. Н. Мантрова. – Иваново : Нейрософт, 2007. – 216 с.
20. 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. – Т. 61, № 5S. – С. 67.
21. Менеджмент первичных головных болей у взрослых: монография / А. В. Кондратьев, Н. А. Шнайдер, И. П. Артюхов [и др.]; Красноярский медицинский университет. – Красноярск: Знак, 2019. – 208 с.
22. Мигрень и артериальная гипертензия / Г. Р. Табеева, А. В. Муранова, Е. Н. Кострыгина, А. В. Сергеев. – DOI 10.14412/2074-2711-2015-4-4-10 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 4–10.
23. Осипова, В. В. Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача-терапевта / В. В. Осипова. – DOI 10.26442/20751753.2020.9.200175 // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 9. – С. 57–64.

24. Осипова, В. В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция / В. В. Осипова. – DOI 10.14412/2074-2711-2010-113 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – Т. 2, № 4. – С. 29–35.
25. Особенности головной боли у лиц молодого возраста с различными фенотипами маскированной артериальной гипертензии / А. В. Ракитова, Б. И. Гельцер, П. П. Калинин [и др.]. – DOI 10.17116/pain20222003110 // Российский журнал боли. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 10–15.
26. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией / В. А. Парфенов, Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова, Е. Е. Павлеева. – DOI 10.26442/terarkh201890915-26 // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 15–26.
27. Оценка экстракраниального и интракраниального артериального кровообращения у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения / О. О. Токарь, К. В. Жмеренецкий, В. В. Заднепровская, Е. В. Неврычева. – DOI 10.35177/1994-5191-2020-1-28-36 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 28–36.
28. Парфенов, В. А. Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов / В. А. Парфенов, Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 416–423.
29. Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия. Информационное письмо (для неврологов, терапевтов, врачей общей практики) / В. В. Осипова, Г. Р. Табеева, Ю. В. Тринитатский, Е. А. Шестель. – Ростов-на-Дону: Антей, 2011. – 46 с.
30. Попова, А. А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова, Е. Н. Березикова, С. Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4(64). – С. 7–11.

31. Проблема головной боли напряжения в клинике нервных болезней (обзор) / П. В. Москалева, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2021-3-5-14 // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 3(129). – С. 5–14.
32. Проблемы менеджмента лекарственно-индуцированной головной боли / А. В. Кондратьев, И. П. Артюхов, А. В. Шульмин, Н. А. Шнайдер // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – № 2(22). – С. 149–154.
33. Распространенность головной боли среди пациентов специализированной клиники боли / Л. А. Медведева, О. И. Загорулько, А. В. Гнездилов [и др.] // Российский журнал боли. – 2013. – № 1(38). – С. 25–26.
34. Распространенность головных болей у студентов медицинского университета согласно новой Международной классификации головных болей 3 пересмотра (2013) / Е. Р. Лебедева, Н. Р. Кобзева, Т. С. Цыпушкина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3(117). – С. 15–20.
35. Распространенность и структура головной боли у студентов / И. А. Камаев, М. С. Гурьянов, А. А. Иванов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 515–517.
36. Роль rs2297518 гена NOS 2 как генетического биомаркера артериальной гипертонии и фенотипа "артериальная гипертония и головная боль напряжения" (пилотное исследование в Восточной Сибири) / П. В. Алябьева, П. А. Резниченко, Н. А. Шнайдер [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-6-699-709 // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 699–709.
37. Сергеев, А. В. Головная боль напряжения: современные данные нейробиологии и возможности лечения / А. В. Сергеев. – DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-10-563-570 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 10. – С. 563–570.

38. Случай поздней диагностики клинического фенотипа "головная боль напряжения и артериальная гипертония" / П. В. Алябьева, М. А. Храмченко, Н. А. Шнайдер [и др.]. – DOI 10.51793/OS.2022.25.8.003 // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25, № 7-8. – С. 21–26.

39. 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 [и др.]. – DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-22-33 // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 22–33.

40. Табеева, Г. Р. Головные боли в общеврачебной практике / Г. Р. Табеева. – DOI 10.26442/00403660.2022.01.201325 // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 114–121.

41. Токарь, О. О. Первичные головные боли у пациентов с артериальной гипертензией, механизмы их возникновения, хронизации и методы раннего выявления / О. О. Токарь, К. В. Жмеренецкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 30–35.

42. Фенотип "головная боль напряжения и артериальная гипертония": миф или реальность / П. В. Алябьева, О. В. Частина, Н. А. Шнайдер [и др.]. – DOI 10.29001/2073-8552-2022-37-3-29-40 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 29–40.

43. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения / П. В. Москалева, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Р. Ф. Насырова. – DOI 10.17116/pain2020180418 // Российский журнал боли. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 8–18.

44. Шумилина, М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов: учебно-методическое руководство / М. В. Шумилина. – 2-е изд. – Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 384 с.

45. Якубенко, Ю .В. Динамика гемодинамических показателей у пациентов с хронической головной болью напряжения / Ю. В. Якубенко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 4(201). – С. 27–31.
46. [Evaluation of the relationship between the occurrence of headache, use of analgesics and realizing a therapeutic effect among patients with hypertension] / M. Tomaszewski, B. Łacka, E. Zukowska-Szczechowska [et al.] // Przegląd lekarski. – 2000. – Vol. 57, № 11. – P. 639–642.
47. A candidate gene association study of 77 polymorphisms in migraine / M. Schürks, T. Kurth, J. E. Buring, R. Y. Zee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpain.2009.01.326 // The journal of pain. – 2009. – Vol. 10, № 7. – P. 759–766.
48. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6 / M. Kosinski, M. S. Bayliss, J. B. Bjorner [et al.]. – DOI 10.1023/a:1026119331193 // Quality of life research. – 2003. – Vol. 12, № 8. – P. 963–974.
49. Activation of spinal nociceptin receptors induces cardiovascular depression and antinociception in an independent manner in mice / C. Y. Tsai, Y. Y. Poon, Y. H. Huang, S. H. Chan. – DOI 10.2147/JPR.S175259 // Journal of pain research. – 2018. – Vol. 11. – P. 2699–2708.
50. An Investigation of the Relationship between the eNOS Gene Polymorphism and Diagnosed Migraine / S. Güler, H. Gürkan, H. Tozkir [et al.]. – DOI 10.2478/bjmg-2014-0074 // Balkan journal of medical genetics. – 2014. – Vol. 17, № 2. – P. 49–59.
51. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study / T. J. Song, S. J. Cho, W. J. Kim [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0165316 // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. e0165316.
52. Ashina, M. Neurobiology of chronic tension-type headache / M. Ashina. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2003.00644.x // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 161–172.

53. Association analysis of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with primary hypertension in a Singapore population / K. T. Moe, S. T. Lim, P. Wong [et al.]. – DOI 10.1038/sj.jhh.1002096 // Journal of human hypertension. – 2006. – Vol. 20, № 12. – P. 956–963.

54. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study / E. Tronvik, J. A. Zwart, K. Hagen [et al.]. – DOI 10.1007/s10194-011-0304-x // The journal of headache and pain. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 347–353.

55. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine / E. García-Martín, S. Navarro-Muñoz, C. Rodríguez [et al.]. – DOI 10.1038/s41397-019-0133-x // The Pharmacogenomics Journal. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 426–432.

56. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study / D. Conen, S. Cheng, L. L. Steiner [et al.]. – DOI 10.1097/hjh.0b013e32832104c8 // Journal of hypertension. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 476–483.

57. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (894G/T, -786T/C, G10T) and clinical findings in patients with migraine / R. Eroz, A. Bahadır, S. Dikici, S. Tasdemir. – DOI 10.1007/s12017-014-8311-0 // Neuromolecular medicine. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 587–593.

58. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China / J. Li, Y. Cun, W. R. Tang [et al.]. – DOI 10.4238/vol10-3gmr1160 // Genetics and molecular research. – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 2202–2212.

59. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: A case control study / S. Gamil, J. Erdmann, I. B. Abdalrahman, A. O. Mohamed. – DOI 10.1186/s12881-017-0491-7 // BMC Medical Genetics. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 128.

60. Association of NOS3 Glu298Asp SNP with hypertension and possible effect modification of dietary fat intake in the ARIC study / P. L. Kingah, H. N. Luu, K. A. Volcik [et al.]. – DOI 10.1038/hr.2009.198 // Hypertension research. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 165–169.

61. Association of renin-angiotensin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with blood pressure progression and incident hypertension: prospective cohort study / D. Conen, R. J. Glynn, J. E. Buring [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e3283077eef // Journal of hypertension. – 2008. – Vol. 26, № 9. – P. 1780–1786.

62. Association of Single-Nucleotide Polymorphisms Rs2779249 (chr17:26128581 C>A) and Rs rs2297518 (chr17: chr17:27769571 G>A) of the NOS2 Gene with Tension-Type Headache and Arterial Hypertension Overlap Syndrome in Eastern Siberia / P. V. Alyabyeva, M. M. Petrova, D. V. Dmitrenko [et al.]. – DOI 10.3390/genes14020513 // Genes. – 2023. – Vol. 14, № 2. – P. 513.

63. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese / Q. Zhao, S.-Y. Su, S.-F. Chen [et al.] // Chinese medical journal. – 2006. – Vol. 119, № 13. – P. 1065–1071.

64. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trondelag Health Study / S. S. Odegard, M. Engstrom, T. Sand [et al.]. – DOI 10.1007/s10194-010-0201-8 // The journal of headache and pain. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 197–206.

65. Associations of socioeconomic status with migraine and non-migraine headache / A. C. Winter, K. Berger, J. E. Buring, T. Kurth. – DOI 10.1177/0333102411430854 // Cephalalgia. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 159–170.

66. Bauer, G. E. Hypertension and headache / G. E. Bauer. – DOI 10.1111/j.1445-5994.1976.tb03044.x // Australian and New Zealand journal of medicine. – 1976. – Vol. 6, № 5. – P. 492–497.

67. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients / M. Gus, F. D. Fuchs, M. Pimentel [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.161.2.252 // Archives of Internal Medicine. – 2001. – Vol. 161, № 2. – P. 252–255.
68. Bendtsen, L. The role of muscles in tension-type headache / L. Bendtsen, C. Fernández-de-la-Peñas. – DOI 10.1007/s11916-011-0216-0 // Current pain and headache reports. – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 451–458.
69. Benseñor, I. M. Hypertension and headache: a coincidence without any real association / I. M. Benseñor. – DOI 10.1590/s1516-31802003000500001 // Sao Paulo medical journal. – 2003. – Vol. 121, № 5. – P. 183–184.
70. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway / K. Hagen, L. J. Stovner, L. Vatten [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.72.4.463 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2002. – Vol. 72, № 4. – P. 463–466.
71. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study / C. F. Fagernæs, I. Heuch, J.-A. Zwart [et al.]. – DOI 10.1111/ene.12547 // European Journal of Neurology. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 156–162.
72. Bruehl, S. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain / S. Bruehl, O. Y. Chung. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2004.06.004 // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 395–414.
73. Chowdhury, D. Tension type headache / D. Chowdhury. – DOI 10.4103/0972-2327.100023 // Annals of Indian Academy of Neurology. – 2012. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. S83–S88.
74. Clinical characteristics of tension-type headache in the neurological clinic of a university hospital in China / X. Li, J. Zhou, G. Tan [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-011-0675-4 // Neurological sciences. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 283–287.

75. Deleu, D. Prevalence and clinical characteristics of headache in a rural community in Oman / D. Deleu, M. A. Khan, T. A. Al Shehab. – DOI 10.1046/j.1526-4610.2002.02225.x // Headache. – 2002. – Vol. 42, № 10. – P. 963–973.
76. Desouky, D. E. Migraine, tension-type headache, and depression among Saudi female students in Taif University / D. E. Desouky, H. A. Zaid, A. A. Taha. – DOI 10.1186/s42506-019-0008-7 // The Journal of the Egyptian Public Health Association. – 2019. – Vol. 94, № 1. – P. 7.
77. Dodick, D. W. Clinical clues and clinical rules: primary vs secondary headache / D. W. Dodick // Advanced Studies in Medicine. – 2003. – Vol. 3, № 6 C. – P. S550–S555.
78. Edvinsson, L. Neurobiology in primary headaches / L. Edvinsson, R. Uddman. – DOI 10.1016/j.brainresrev.2004.09.007 // Brain research. Brain research reviews. – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 438–456.
79. Elevated blood pressure and headache disorders in China – associations, under-treatment and implications for public health / M. He, S. Yu, R. Liu [et al.]. – DOI 10.1186/s10194-015-0570-0 // The Journal of Headache and Pain. – 2015. – Vol. 16. – P. 86.
80. Endorphinergic Neurons in the Brainstem: Role in Cardiovascular Regulation / G. Kunos, J. A. Mastrianni, R. Mosqueda-Garcia [et al.]. – DOI 10.1007/978-1-4615-9834-3\_10 // Central Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation / eds. G. Kunos, J. Ciriello. – Boston: Birkhäuser, 1991. – P. 122–136.
81. Endothelial nitric oxide synthase (-786T>C) polymorphism and migraine susceptibility: A meta-analysis / H. Dong, Z. H. Wang, B. Dong [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000012241 // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 36. – P. e12241.
82. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and the Risk of Hypertension in an Indian Population / P. Shankarishan, P. K. Borah, G. Ahmed, J. Mahanta. – DOI 10.1155/2014/793040 // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – P. 793040.

83. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are related to blood pressure elevation, but not to resistance to antihypertensive drug therapy / V. C. Sandrim, J. C. Yugar-Toledo, Z. Desta [et al.]. – DOI 10.1097/01.hjh.0000251899.47626.4f // Journal of hypertension. – 2006. – Vol. 24, № 12. – P. 2393–2397.

84. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes associated with aura in patients with migraine / F. M. Gonçalves, A. Martins-Oliveira, J. G. Speciali [et al.]. – DOI 10.1089/dna.2010.1152 // DNA and Cell Biology. – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 363–369.

85. Epidemiological, clinical and pharmacological aspects of headache in a university undergraduate population in Palestine / W. M. Sweileh, A. F. Sawalha, S. H. Zyoud [et al.]. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2009.01969.x // Cephalalgia. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 439–446.

86. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders / D. D. Mitsikostas, M. Ashina, A. Craven [et al.] ; EHF committee. – DOI 10.1186/s10194-016-0596-y // The journal of headache and pain. – 2015. – Vol. 17. – P. 5.

87. Evaluation of the impact of migraine and episodic tension-type headache on the quality of life and performance of a university student population / M. E. Bigal, J. M. Bigal, M. Betti [et al.]. – DOI 10.1046/j.1526-4610.2001.041007710.x // Headache. – 2001. – Vol. 41, № 7. – P. 710–719.

88. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction / M. Kelm, M. Preik, D. J. Hafner, B. E. Strauer. – DOI 10.1161/01.hyp.27.3.346 // Hypertension. – 1996. – Vol. 27, № 3. – P. 346–353.

89. Genetics factors of nitric oxid's system in psychoneurological disorders / R. F. Nasyrova, P. V. Moskaleva, E. E. Vaiman [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21051604 // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1604.

90. Geographical Differences in Trigger Factors of Tension-Type Headaches and Migraines / M. S. Tai, S. X. E. Yet, T. C. Lim [et al.]. – DOI 10.1007/s11916-019-0760-6 // Current pain and headache reports. – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 12.

91. Geography of Genetic Variants Browser. – Text: electronic. – URL: [https://popgen.uchicago.edu/ggv/?data="1000genomes"&chr=12&pos=117771511](https://popgen.uchicago.edu/ggv/?data=) (date accessed: 22.03.2023).
92. Ghione, S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences / S. Ghione. – DOI 10.1161/01.hyp.28.3.494 // Journal of Hypertension. – 1996. – Vol. 28, № 3. – P. 494–504.
93. Ghogare, A. S. A cross-sectional study of co-morbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder in patients with tension-type headache attending tertiary health care centre in central rural India / A. S. Ghogare, P. S. Patil. – DOI 10.4103/npmj.npmj\_23\_20 // The Nigerian postgraduate medical journal. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 224–229.
94. Giles, T. D. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease / T. D. Giles. – DOI 10.1111/j.1524-6175.2006.06023.x // The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). – 2006. – Vol. 8, № 12 (Suppl. 4). – P. 2–16.
95. Grebe, H. P. Papel de la hipertensión arterial en la comorbilidad de la cefalea crónica / H. P. Grebe, J. Nunes, L. M. Diogo-Sousa // Revista de neurologia. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 119–122.
96. Gupta, R. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs / R. Gupta, M. S. Bhatia. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2006.01237.x // Cephalalgia. – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 22–28.
97. Gupta, V. K. Systemic hypertension, headache, and ocular hemodynamics: a new hypothesis / V. K. Gupta // MedGenMed. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 63.
98. Haag, G. LDQ – validated for headache diseases? / G. Haag. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2009.01903.x // Cephalalgia. – 2010. – Vol. 30, № 2. P. 254–255.
99. Hamada, J. Pathophysiology of migraine – migraine generator / J. Hamada. – DOI 10.5692/clinicalneuro.48.857 // Rinsho Shinkeigaku. – 2008. – Vol. 48, № 11. – P. 857–860.

100. Headache and blood pressure in primary health care setting in Kuwait / S. T. Jamal, P. N. Sharma, F. A. Ramadan, F. S. Boshehri // Saudi Medical Journal. – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 1849–1854.

101. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. – DOI 10.1177/0333102417738202 // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 1–211.

102. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation / P. Kruszewski, L. Bieniaszewski, J. Neubauer, B. Krupa-Wojciechowska. – DOI 10.1097/00004872-200018040-00013 // Journal of hypertension. – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 437–444.

103. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension / F. D. Fuchs, M. Gus, L. B. Moreira [et al.]. – DOI 10.1038/sj.jhh.1001621 // Journal of Human Hypertension. – 2003. – Vol. 17, № 11. – P. 787–790.

104. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project / C. Lampl, H. Thomas, C. Tassorelli [et al.]. – DOI 10.1186/s10194-016-0649-2 // The journal of headache and pain. – 2016. – Vol. 17. – P. 59.

105. Headache: Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study) / M. L. Muiesan, A. Padovani, M. Salvetti [et al.]. – DOI 10.1080/08037050500436089 // Blood Pressure. – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 14–19.

106. Hermann, M. Nitric oxide in hypertension / M. Hermann, A. Flammer, T. F. Lüscher. – DOI 10.1111/j.1524-6175.2006.06032.x // The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). – 2006. – Vol. 8, № 12 (Suppl. 4). – P. 17–29.

107. Ho, K. H. A community-based study of headache diagnosis and prevalence in Singapore / K. H. Ho, B. K. Ong. – DOI 10.1046/j.0333-1024.2002.00272.x // Cephalalgia. – 2003. – Vol. 23, № 1. – P. 6–13.

108. Hypertension and angiogenesis / F. N. Kiefer, S. Neysari, R. Humar [et al.]. – DOI 10.2174/1381612033454540 // Current Pharmaceutical Design. – 2003. – Vol. 9, № 21. – P. 1733–1744.

109. Hypertension is a factor associated with chronic daily headache / S. Gipponi, E. Venturelli, R. Rao [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-010-0322-5 // *Neurological Sciences*. – 2010. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. S171–S173.

110. Impaired effectiveness of nitric oxide-donors in resistance arteries of patients with arterial hypertension / M. Preik, M. Kelm, M. Feelisch, B. E. Strauer. – DOI 10.1097/00004872-199607000-00014 // *Journal of hypertension*. – 1996. – Vol. 14, № 7. – P. 903–908.

111. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects / M. P. Schlaich, M. M. Parnell, B. A. Ahlers. – DOI 10.1161/01.CIR.0000149748.79945.52 // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 24. – P. 3680–3686.

112. Impaired l-arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension / N. W. Rajapakse, B. Giam, S. Kuruppu [et al.]. – DOI 10.1042/CS20190851 // *Clinical Science (London)*. – 2019. – Vol. 133, № 20. – P. 2061–2067.

113. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with hypertension and responsiveness to antihypertensive drug therapy / G. H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, F. B. Coeli-Lacchini [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2012.12.059 // *Gene*. – 2013. – Vol. 515, № 2. – P. 391–395.

114. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with migraine and aura / T. de O. S. Mansur, F. M. Gonçalves, A. Martins-Oliveira [et al.]. – DOI 10.1007/s11010-012-1231-0 // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2012. – Vol. 364, № 1-2. – P. 303–308.

115. Influence of psychological factors on acute exacerbation of tension-type headache: Investigation by ecological momentary assessment / H. Kikuchi, K. Yoshiuchi, T. Ando, Y. Yamamoto. – DOI 10.1016/j.jpsychores.2015.06.008 // *Journal of psychosomatic research*. – 2015. – Vol. 79, № 3. – P. 239–242.

116. Interaction among nitric oxide (NO)-related genes in migraine susceptibility / F. M. Gonçalves, M. R. Luizon, J. G. Speciali [et al.]. – DOI 10.1007/s11010-012-1409-5 // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2012. – Vol. 370, № 1-2. – P. 183–189.

117. Interaction between anxiety, depression, quality of life and clinical parameters in chronic tension-type headache / C. Peñacoba-Puente, C. Fernández-de-Las-Peñas, J. L. González-Gutierrez [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpain.2007.12.016 // *European journal of pain (London, England)*. – 2008. – Vol. 12, № 7. – P. 886–894.

118. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? / S. Prakash, M. Kumar, P. Belani [et al.]. – DOI 10.4103/0972-2327.120487 // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 650–658.

119. Is Resolution of Chronic Pain Associated With Changes in Blood Pressure-related Hypoalgesia? / P. Coba, S. Bruehl, J. Garber [et al.]. – DOI 10.1093/abm/kax021 // *Annals of Behavioral Medicine*. – 2018. – Vol. 52, № 7. – P. 552–559.

120. Isaak, A. Neuronal nitric oxide synthase is involved in the induction of nerve growth factor-induced neck muscle nociception / A. Isaak, J. Ellrich. – DOI 10.1111/j.1526-4610.2011.01854.x // *Headache*. – 2011. – Vol. 51, № 5. – P. 734–743.

121. Janeway, T. C. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease / T. C. Janeway. – DOI 10.1001/archinte.1913.00070060147012 // *Archives of Internal Medicine*. – 1913. – Vol. XII, № 6. – P. 755–798.

122. Janke, E. A. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress / E. A. Janke, K. A. Holroyd, K. Romanek. – DOI 10.1016/j.pain.2004.06.007 // *Pain*. – 2014. – Vol. 111, № 3. – P. 230–238.

123. Koh, C. W. A community based inter-cultural study on precipitating factors of headache / C. W. Koh, L. P. Tan, C. T. Tan // *Neurology Journal Southeast Asia*. – 2002. – Vol. 7. – P. 19–24.

124. Lack of association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and migraine / M. Toriello, A. Oterino, J. Pascual [et al.]. – DOI 10.1111/j.1526-4610.2008.01181.x // Headache. – 2008. – Vol. 48, № 7. – P. 1115–1119.
125. Langemark, M. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study / M. Langemark, J. Olesen. – DOI 10.1046/j.1468-2982.1987.0704249.x // Cephalalgia. – 1987. – Vol. 7, № 4. – P. 249–255.
126. L-Arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache: relation with serotonin content and secretion and glutamate content / P. Sarchielli, A. Alberti, A. Floridi, V. Gallai. – DOI 10.1016/s0022-510x(02)00035-7 // Journal of the neurological sciences. – 2002. – Vol. 198, № 1-2. – P. 9–15.
127. Lavados, P. M. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study / P. M. Lavados, E. Tenhamm. – DOI 10.1046/j.1468-2982.1998.1808552.x // Cephalalgia. – 1998. – Vol. 18, № 8. – P. 552–558.
128. Li, Q. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension / Q. Li, J. Y. Youn, H. Cai. – DOI 10.1097/HJH.0000000000000587 // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1128–1136.
129. Lifetime prevalence and characteristics of recurrent primary headaches in a population-based sample of Swedish twins / D. A. Svensson, K. Ekbom, B. Larsson, E. Waldenlind. – DOI 10.1046/j.1526-4610.2002.02177.x // Headache. – 2002. – Vol. 42, № 8. – P. 754–765.
130. Lower Sodium Intake and Risk of Headaches: Results From the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly / L. Chen, Z. Zhang, W. Chen [et al.]. – DOI 10.2105/AJPH.2016.303143 // American Journal of Public Health. – 2016. – Vol. 106, № 7. – P. 1270–1275.
131. Madamanchi, N. R. Oxidative stress and vascular disease / N. R. Madamanchi, A. Vendrov, M. S. Runge. – DOI 10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13 // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 29–38.

132. Maizels, M. Results of screening with the brief headache screen compared with a modified ID Migraine / M. Maizels, T. Houle. – DOI 10.1111/j.1526-4610.2007.00946.x // Headache. – 2008. – Vol. 48, № 3. – P. 385–394.
133. Manzoni, G. C. Epidemiology of headache / G. C. Manzoni, L. J. Stovner. – DOI 10.1016/S0072-9752(10)97001-2 // Headache. – 2010. – Vol. 97. – P. 3–22.
134. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors / R. Zivadinov, K. Willheim, D. Sepic-Grahovac [et al.]. – DOI 10.1046/j.1468-2982.2003.00544.x // Cephalalgia. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 336–343.
135. Migraine and weather: a prospective diary-based analysis / K. Zebenholzer, E. Rudel, S. Frantal [et al.]. – DOI 10.1177/0333102410385580 // Cephalalgia. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 391–400.
136. Millan, M. J. Descending control of pain / M. J. Millan. – DOI 10.1016/s0301-0082(02)00009-6 // Progress in Neurobiology. – 2002. – Vol. 66, № 6. – P. 355–474.
137. Mitsikostas, D. D. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome / D. D. Mitsikostas, M. Vikelis, A. Viskos. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2007.01473.x // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 139–143.
138. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache / T. P. Do, G. F. Heldarskard, L. T. Kolding [et al.]. – DOI 10.1186/s10194-018-0913-8 // The Journal of Headache and Pain. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 84.
139. Nebivolol ameliorates nitric oxide deficient hypertension / L. A. Fortepiani, M. C. Ortíz, N. M. Atucha, J. García-Estañ. – DOI 10.1100/tsw.2002.814 // The Scientific World Journal. – 2002. – Vol. 2. – P. 1676–1684.
140. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility / J. E. Toblli, F. DiGennaro, J. F. Giani, F. P. Dominici. – DOI 10.2147/VHRM.S20669 // Vascular Health and Risk Management. – 2012. – Vol. 8. – P. 151–160.

141. Need for analgesics/drugs of abuse: a comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) / A. Ferrari, A. F. G. Cicero, A. Bertolini [et al.]. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2005.01020.x // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 187–193.

142. New Genetic Biomarkers of the Overlap Syndrome Tension-Type Headache and Arterial Hypertension / P. V. Alyabyeva, O. V. Chastina, M. M. Petrova [et al.]. – DOI 10.3390/genes13101823 // Genes. – 2022. – Vol. 13, № 10. – P. 1823.

143. Nikkari, S. T. Functional Inducible Nitric Oxide Synthase Gene Variants Associate With Hypertension: A Case-Control Study in a Finnish Population-The TAMRISK Study / S. T. Nikkari, K. M. Määtä, T. A. Kunnas. – DOI 10.1097/MD.0000000000001958 // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 46. – P. e1958.

144. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study / A. Levinsson, A. C. Olin, L. Björck [et al.]. – DOI 10.1016/j.niox.2014.03.164 // Nitric oxide : biology and chemistry. – 2014. – Vol. 39. – P. 1–7.

145. Olesen, J. New international headache classification / J. Olesen. – DOI 10.1159/000110166 // Neuroepidemiology. – 1989. – Vol. 8, № 2. – P. 53–55.

146. Olesen, J. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II) / J. Olesen, T. J. Steiner. – DOI 10.1136/jnnp.2003.031286 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2004. – Vol. 75, № 6. – P. 808–811.

147. Olesen, J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache / J. Olesen. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2008.08.003 // Pharmacology and therapeutics. – 2008. – Vol. 120, № 2. – P. 157–171.

148. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults / M. Ertas, B. Baykan, E. K. Orhan [et al.]. – DOI 10.1007/s10194-011-0414-5 // The Journal of Headache and Pain. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 147–157.

149. One-year prevalence of migraine in Austria: a nation-wide survey / C. Lampl, A. Buzath, U. Baumhackl, D. Klingler. – DOI 10.1046/j.1468-2982.2003.00509.x // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 280–286.

150. Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats / K. Shinozaki, Y. Nishio, T. Okamura [et al.]. – DOI 10.1161/01.res.87.7.566 // *Circulation research*. – 2000. – Vol. 87, № 7. – P. 566–573.

151. Pain Scale for Neck Pain. – Text: electronic. – URL: <https://www.painscale.com/tools/neck-pain-scale> (date accessed: 22.03.2023).

152. 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. – DOI 10.1186/1129-2377-15-58 // *The Journal of Headache and Pain*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 58.

153. Peripheral interleukin-1 $\beta$  levels are elevated in chronic tension-type headache patients / C. D. Vedova, S. Cathcart, A. Dohnalek [et al.]. – DOI 10.1155/2013/796161 // *Pain Research and Management*. – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 301–306.

154. Peripheral involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the indomethacin-induced antinociception in rat / R. Ventura-Martínez, M. Déciga-Campos, M. I. Díaz-Reval [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejphar.2004.09.018 // *European Journal of Pharmacology*. – 2004. – Vol. 503, № 1-3. – P. 43–48.

155. Pietrini, U. Hypertension in headache patients? A clinical study / U. Pietrini, M. De Luca, G. De Santis. – DOI 10.1111/j.1600-0404.2005.00476.x // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 259–264.

156. Pinheiro, L. C. The potential of stimulating nitric oxide formation in the treatment of hypertension / L. C. Pinheiro, J. E. Tanus-Santos, M. M. Castro. – DOI 10.1080/14728222.2017.1310840 // *Expert opinion on therapeutic targets*. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 543–556.

157. Polymorphisms of nitric oxide synthase and GTP cyclohy-drolase I genes in Japanese patients with medication overuse headaches / M. Ishii, M. Yahara, H. Katoh [et al.] // *Neurology Asia*. – 2014. – Vol. 19, № 3. – P. 277–281.

158. Prakash, S. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? / S. Prakash, N. D. Shah. – DOI 10.1111/j.1526-4610.2009.01483.x // *Headache*. – 2009. – Vol. 49, № 8. – P. 1214–1222.

159. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache / B. Haque, K. M. Rahman, A. Hoque [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2377-12-82 // *BMC neurology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 82.

160. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors / Z. Katsarava, A. Dzagnidze, M. Kukava [et al.] ; *Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide and the Russian Linguistic Subcommittee of the International Headache Society*. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181c34abb // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, № 21. – P. 1796–1803.

161. Primary headaches, attention deficit disorder and learning disabilities in children and adolescents / J. Genizi, S. Gordon, N. C. Kerem [et al.]. – DOI 10.1186/1129-2377-14-54 // *The Journal of Headache and Pain*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 54.

162. Quesada-Vázquez, A. J. [The prevalence of primary headaches in the working population at a psychiatric hospital in Zimbabwe] / A. J. Quesada-Vázquez, N. Rodríguez-Santana // *Revista de neurologia*. – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 129–131.

163. Rambe, A. S. Tumour Necrosis Factor-A, Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of Dexketoprofen Administration / A. S. Rambe, H. Sjahrir, M. H. Machfoed. – DOI 10.3889/oamjms.2017.024 // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 54–57.

164. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list / T. P. Do, A. Remmers, H. W. Schytz [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000006697 // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92, № 3. – P. 134–144.

165. Relationship between inducible NOS single-nucleotide polymorphisms and hypertension in Han Chinese / Z. Zhai, Z. Wang, L. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00059-017-4591-0 // *Herz*. – 2017. – Vol. 43, № 5. – P. 461–465.

166. Rome, H. P. Jr. Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders / H. P. Rome Jr., J. D. Rome. – DOI 10.1046/j.1526-4637.2000.99105.x // *Pain medicine (Malden, Mass.)*. – 2000. – Vol. 1, № 1. – P. 7–23.

167. Sahler, K. Epidemiology and Cultural Differences in Tension-Type Headache / K. Sahler. – DOI 10.1007/s11916-012-0296-5 // *Current pain and headache reports*. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 525–532.

168. Salivary inflammatory markers in tension type headache and migraine: the SalHead cohort study / A. Bougea, N. Spantideas, P. Galanis [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-019-04151-4 // *Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 877–884.

169. Seshia, S. S. Chronic daily headache in children and adolescents / S. S. Seshia. – DOI 10.1007/s11916-011-0228-9 // *Current Pain and Headache Reports*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 60–72.

170. Severe Headache or Migraine History is Inversely Correlated With Dietary Sodium Intake: NHANES 1999-2004 / J. M. Pogoda, N. B. Gross, X. Arakaki [et al.]. – DOI 10.1111/head.12792 // *Headache*. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 688–698.

171. Srikiatkachorn, A. Epidemiology of headache in the Thai elderly: a study in the Bangkae Home for the Aged / A. Srikiatkachorn. – DOI 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3110677.x // *Headache*. – 1991. – Vol. 31, № 10. – P. 677–681.

172. Steiner, T. J. The Headache-Attributed Lost Time (HALT) Indices: measures of burden for clinical management and population-based research / T. J. Steiner, R. B. Lipton; Lifting The Burden: The Global Campaign against Headache. – DOI 10.1186/s10194-018-0837-3 // The journal of headache and pain. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 12.

173. Steiner, T. J. The HALT and HART indices / T. J. Steiner // Journal of Headache and Pain. – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 22–25.

174. Stewart, I. M. Headache and hypertension / I. M. Stewart. – DOI 10.1016/s0140-6736(53)92410-6 // Lancet. – 1953. – Vol. 1, № 6774. – P. 1261–1266.

175. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins / M. B. Russell, N. Levi, J. Saltyte-Benth, K. Fenger. – DOI 10.1007/s10654-005-6031-3 // European journal of epidemiology. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 153–160.

176. The comorbidity of migraine and hypertension. A study in a tertiary care headache centre / M. P. Prudenzeno, C. Monetti, L. Merico [et al.]. – DOI 10.1007/s10194-005-0190-1 // The journal of headache and pain. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 220–222.

177. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L. j. Stovner, K. Hagen, R. Jensen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x // Cephalalgia. – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 193–210.

178. The prevalence of primary headache disorders in Ethiopia / M. Zebenigus, R. Tekle-Haimanot, D. K. Worku [et al.]. – DOI 10.1186/s10194-016-0704-z // The journal of headache and pain. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 110.

179. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.]. – DOI 10.1177/0333102412438977 // Cephalalgia. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 373–381.

180. The relationship between blood pressure and pain / M. Saccò, M. Meschi, G. Regolisti [et al.]. – DOI 10.1111/jch.12145 // Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.). – 2013. – Vol. 15, № 8. – P. 600–605.

181. The role of Inducible NOS<sub>2</sub> gene polymorphism in the development of essential arterial hypertension / L. V. Topchieva, O. V. Balan, V. A. Korneeva, I. E. Malysheva. – DOI 10.1007/s10517-019-04652-4 // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2019. – Vol. 168, № 1. – P. 79–83.

182. The role of single nucleotide variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in the development of the phenotype of migraine and arterial hypertension / P. V. Moskaleva, N. A. Shnayder, M. M. Petrova [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci11060753 // Brain Sciences. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 753.

183. The Role of Single-Nucleotide Variants of *NOS1*, *NOS2*, and *NOS3* Genes in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Tension-Type Headache / N. A. Shnayder, M. M. Petrova, P. V. Moskaleva [et al.]. – DOI 10.3390/molecules26061556 // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 1556. – P. 1556.

184. Thomsen, L. L. Nitric oxide in primary headaches / L. L. Thomsen, J. Olesen. – DOI 10.1097/00019052-200106000-00009 // Current Opinion in Neurology. – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 315–321.

185. Thrasher, T. N. Baroreceptors and the long-term control of blood pressure / T. N. Thrasher. – DOI 10.1113/expphysiol.2004.027441 // Experimental physiology. – 2004. – Vol. 89, № 4. – P. 331–335.

186. Toda, N. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: Recent advances / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura. – DOI 10.1124/pr.108.000547 // Pharmacological reviews. – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 62–97.

187. Tran, D. P. Headache and insomnia: their relation reviewed / D. P. Tran, E. L. Spierings. – DOI 10.1179/crn.2013.026 // Cranio. – 2013. – Vol. 31, № 3. – P. 165–170.

188. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey / J. Wang, Q. Huang, N. Li [et al.]. – DOI 10.1111/ene.12039 // European journal of neurology. – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 689–696.

189. Vernon, H. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity / H. Vernon, S. Mior // Journal of manipulative and physiological therapeutics. – 1991. – Vol. 14, № 7. – P. 409–415.
190. Wang, X. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain / X. Wang, E. K. Michaelis. – DOI 10.3389/fnagi.2010.00012 // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2010. – Vol. 2. – P. 12.
191. Weather and headache onset: a large-scale study of headache medicine purchases / K. Ozeki, T. Noda, M. Nakamura, T. Ojima. – DOI 10.1007/s00484-014-0859-8 // International journal of biometeorology. – 2015. – Vol. 59, № 4. – P. 447–451.
192. Wegener, G. Nitric oxide synthase inhibitors as antidepressants / G. Wegener, V. Volke. – DOI 10.3390/ph3010273 // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 273–299.
193. Why HURT? A review of clinical instruments for headache management / D. C. Buse, C. M. Sollars, T. J. Steiner [et al.]. – DOI 10.1007/s11916-012-0263-1 // Current pain and headache reports. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 237–254.
194. Zakerjafari, M. Evaluation of NOS3 gene rs1800779 polymorphism in Iranian patients affected by coronary-heart disease patients and normal individuals / M. Zakerjafari, A. M. Mayali, P. Tavangar. – DOI 10.15515/abr.0976-4585.7.5.1621 // Advances in Bioresearch. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 16–21.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

#### Анализ исследований частоты встречаемости головной боли напряжения

Таблица А1 – Частота встречаемости ГБН в России и в мире [31]

| Страна                              | Год  | Частота встречаемости ГБН (%) |             |                              |                 | Объем<br>выборки<br>(человек) | Автор                        |
|-------------------------------------|------|-------------------------------|-------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------------------|
|                                     |      | Общая<br>частота              | М / Ж       | Эпизоди<br>ческая            | Хрониче<br>ская |                               |                              |
| <b>Россия<br/>(n<sub>1</sub>=7)</b> | 2004 | <b>66,1</b>                   | НД          | 60,4                         | 5,7             | 2753                          | Куцемолов И.Б. и<br>соавт.   |
|                                     | 2007 | <b>47</b>                     | НД          | НД                           | НД              | 726                           | Горностаева Г.В.<br>и соавт. |
|                                     | 2009 | <b>22,4</b>                   | НД          | 19,6<br>Р – 4,5<br>Ч – 15,1  | 2,8             | 356                           | Камаев И.А. и<br>соавт.      |
|                                     | 2012 | <b>30,8</b>                   | НД          | 19,5<br>Р – 5,5<br>Ч – 14    | 11,4            | 2025                          | Айзенберг И. и<br>соавт.     |
|                                     | 2013 | <b>46,2</b>                   | НД          | 14,3                         | 31,9            | 2354                          | Медведева Л.А. и<br>соавт.   |
|                                     | 2014 | <b>77,6</b>                   | 79,3 / 76,8 | 74,5                         | 3,1             | 1042                          | Лебедева Е.Р. и<br>соавт.    |
|                                     | 2018 | <b>76,3</b>                   | 64,2 / 84   | 70,1                         | 6,15            | 520                           | Кондратьев А.В. и<br>соавт.  |
| <b>ЕВРОПА (n<sub>2</sub>=12)</b>    |      |                               |             |                              |                 |                               |                              |
| Австрия                             | 2003 | <b>22,2</b>                   | 6,9 / 28,4  | НД                           | НД              | 997                           | Lampl C. et al.              |
| Германия                            | 2002 | <b>60,2</b>                   | НД          | НД                           | НД              | 7341                          | Radtke A. et al.             |
|                                     | 2009 | <b>32,8</b>                   | НД          | 31,5                         | 1,3             | 7417                          | Pfaffenrath V. et al.        |
|                                     | 2012 | <b>13,8</b>                   | НД          | 13,3                         | 0,5             | 9944                          | Yoon M.S. et al.             |
| Дания                               | 2006 | <b>86</b>                     | 78,9 / 92,5 | 85,1<br>Р – 63,5<br>Ч – 21,6 | 0,9             | 28195                         | Russell M.B. et al.          |
|                                     | 2010 | <b>32,8</b>                   | НД          | 28,6                         | 4,2             | 549                           | Ashina S. et al.             |
| Италия                              | 2015 | <b>19,4</b>                   | 18,4 / 20,1 | 18,8<br>Р – 9,0<br>Ч – 9,8   | 0,6             | 904                           | Ferrante T. et al.           |
| Испания                             | 2013 | <b>28,7</b>                   | НД          | НД                           | НД              | 1868                          | Ruiz M. et al.               |
| Норвегия                            | 2000 | <b>28,4</b>                   | НД          | 26                           | 2,4             | 51383                         | Hagen K. et al.              |
|                                     | 2008 | <b>34</b>                     | НД          | НД                           | НД              | 1838                          | Sjaastad O. Et al.           |
| Хорватия                            | 2003 | <b>34,8</b>                   | 32,3 / 37,1 | НД                           | НД              | 3794                          | Zivadinov R. et al.          |
| Швеция                              | 2002 | <b>13,5</b>                   | НД          | 12,2                         | 1,5             | 1284                          | Svensson D.A. et<br>al.      |

| АЗИЯ (n <sub>3</sub> =22)   |      |      |             |                              |      |              |                             |
|-----------------------------|------|------|-------------|------------------------------|------|--------------|-----------------------------|
| Грузия                      | 2009 | 13,8 | НД          | 10                           | 3,8  | 1145         | Katsarava Z. et al.         |
| Индия                       | 2015 | 35,1 | 34 / 36,2   | НД                           | НД   | 2329         | Kulkarni G.B. et al.        |
| Израиль                     | 2013 | 47,7 | 50,4 / 49,6 | НД                           | НД   | 243          | Genizi J. et al.            |
| Иордания                    | 2009 | 36,1 | НД          | НД                           | НД   | 4836         | Alzoubi K.H. et al.         |
| Китай                       | 2000 | 26,9 | НД          | 26,6<br>Р – 14,9<br>Ч – 11,7 | 0,3  | 1436         | Cheung R.T.                 |
|                             | 2012 | 23,7 | НД          | 12,6<br>Р – 1,8<br>Ч – 10,8  | 9,8  | 1683         | Li X. et al.                |
| Корея                       | 2012 | 30,8 | 32,2 / 29,3 | НД                           | НД   | 1507         | Kim B.K. et al.             |
| Кувейт                      | 2017 | 34,1 | НД          | НД                           | НД   | 8274         | Al-Hashel J.Y. et al.       |
| Малайзия                    | 2019 | 29   | НД          | 16,3                         | 12,7 | 165          | Tai M.L. et al.             |
| Монголия                    | 2019 | 29,1 | 29,4 / 29   | НД                           | НД   | 2008         | Luvssannorov O. et al.      |
| Непал                       | 2015 | 41,5 | 44,6 / 38,7 | НД                           | НД   | 2092         | Manandhar K. et al.         |
| Оман                        | 2002 | 27,2 | 3,1 / 8,1   | 12,4                         | 14,8 | 1146         | Deleu D. et al.             |
| Пакистан                    | 2017 | 44,6 | 51,2 / 37,9 | НД                           | НД   | 3780         | Herekar A.A. et al.         |
| Саудовская Аравия           | 2019 | 29,5 | 0 / 29,5    | 24,3<br>Р – 3,1<br>Ч – 21,2  | 5,2  | 1340         | Desouky D.E. et al.         |
|                             | 2020 | 42,9 | 45,3 / 39   | НД                           | НД   | 2003         | Al Jumah M. et al.          |
| Сингапур                    | 2003 | 12,9 | НД          | 11,5                         | 1,4  | 2096         | Ho K.H. et al.              |
| Таиланд                     | 2010 | 14,3 | НД          | НД                           | НД   | 209          | Visudtibhan A. et al.       |
| Тайвань                     | 2010 | 27,6 | НД          | НД                           | НД   | 3963         | Fuh J.L. et al.             |
| Турция                      | 2003 | 18,8 | 0 / 18,8    | 12,5                         | 6,3  | 1146         | Köseoglu E. et al.          |
|                             | 2012 | 14,9 | 5,7 / 4,5   | 14,6                         | 0,3  | 5323         | Ertas M. et al.             |
| Япония                      | 2004 | 21,7 | 16,2 / 26,4 | 19,9                         | 1,8  | 4795         | Takeshima T. et al.         |
|                             | 2005 | 17,3 | НД          | НД                           | НД   | 127,8<br>млн | Okuma H. et al.             |
| АМЕРИКА (n <sub>4</sub> =5) |      |      |             |                              |      |              |                             |
| Бразилия                    | 2001 | 66,2 | НД          | 32,9                         | 33,3 | 1022         | Bigal M.E. et al.           |
|                             | 2015 | 29,5 | 28,1 / 30,3 | НД                           | НД   | 10706        | Queiroz L.P. et al.         |
| Канада                      | 2004 | 56   | НД          | НД                           | НД   | 463          | Seshia S.S. et al.          |
| США                         | 2010 | 32,8 | НД          | 28,6                         | 4,2  | 549          | Ashina S. et al.            |
| Чили                        | 1998 | 26,9 | 18,1 / 35,2 | 24,3                         | 2,6  | 1540         | Lavados P.M. et al.         |
| АФРИКА (n <sub>5</sub> =3)  |      |      |             |                              |      |              |                             |
| Египет                      | 2015 | 31,9 | НД          | 24,5                         | 7,4  | 2600         | El-Sherbiny N.A. et al.     |
| Зимбабве                    | 2006 | 47,7 | НД          | НД                           | НД   | 175          | Quesada-Vázquez A.J. et al. |
| Эфиопия                     | 2016 | 23,8 | НД          | 20,6                         | 3,2  | 2385         | Zebeignus M. et al.         |

Примечание. Дополнительные сокращения: НД – нет данных; Р – редкая; Ч – частая.

## Приложение Б Анализ шкал и опросников для диагностики головной боли

Таблица Б1 – Шкалы и опросники для диагностики головной боли, включая ГБН [43]

| Шкала                                                           | Авторы<br>(Год)                                                                | Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Методика                                                                                  | Интерпретация                                                                    | Возможности                                                               | Плюсы                                                                | Минусы                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ДИАГНОСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ (СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА)</b>         |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                           |                                                                                  |                                                                           |                                                                      |                                                                                         |
| Опросник<br><b>SSNOOP</b>                                       | Dodick<br>D.W. [77],<br>модифика-<br>ция<br>Mitsikostas<br>D.D. (2015)<br>[86] | Systemic symptoms or Secondary risk factors ( <i>системные симптомы и вторичные факторы риска</i> ), Neurologic symptoms ( <i>нейро-симптомы</i> ), Onset ( <i>начало</i> ), Older ( <i>возраст</i> ), Previous head-ache history ( <i>предыдущая история головной боли</i> )<br>Список «красных флагов» для дифференциальной диагностики первичной и вторичной головной боли.<br>Анализ истории болезни или опрос пациента о наличии определенных состояний в настоящий момент или в анамнезе.<br>1. системные симптомы (включая лихорадку); 2. новообразования в анамнезе; 3. неврологический дефицит (включая изменение сознания); 4. внезапная или громоподобная головная боль; 5. возраст старше 50 лет; 6. изменение паттерна или недавнее появление головной боли; 7. позиционная головная боль; 8. головная боль, вызванная чиханием, кашлем или физической нагрузкой; 9. отек диска зрительного нерва; 10. прогрессирующая головная боль и атипичные проявления; 11. беременность или послеродовой период; 12. болезненность в области глаз с вегетативными проявлениями; 13. посттравматическая головная боль; 14. иммунодефицитные состояния; 15. чрезмерное употребление обезболивающих или прием нового препарата при начале головной боли [164]. |                                                                                           |                                                                                  | Скрининг для исключения случаев вторичной головной боли.                  | Увеличение вероятности обнаружения вторичной причины головной боли.  | Отсутствие проспективных эпидемиологических исследований по выявлению «красных флагов». |
| Краткий опросник головной боли,<br><b>Brief Headache Screen</b> | Maizels M.,<br>Houle T.<br>[132]<br>(2007)                                     | Диагностическая часть BHS включает 3 вопроса о частоте, силе головной боли и использовании симптоматических ЛС для постановки диагноза мигрени, хронической                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Каждый из 6 вопросов имеет 6 градаций ответов, для дальнейшего сопоставления с критериями | Полученные критерии используются для дальнейшей постановки диагноза по критериям | Скрининг и первичная дифференциальная диагностика не только мигрени, но и | Быстрота. Устная форма. Простота и логичность. Удобство на первичном | Не исключает вторичные головные боли.                                                   |

|                                                                                                                                      |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                       |           |                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (BHS)                                                                                                                                |                                     | мигрени или ХЕГБ, а также чрезмерного использования обезболивающих. BHS включает 4 вопроса для выявления «тревожной» головной боли.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | МКГБ-III. Ежедневно или почти ежедневно 3-4 дня в неделю 1-2 дня в неделю 1-3 дня в месяц От 1 - в месяц до 1 дня в год Почти никогда | МКГБ-III. | ХЕГБ и чрезмерного употребления обезболивающих. Тезисная оценка пунктов, касающихся этих типов головной боли. | приеме для врачей любой специальности и при работе с головной болью.                                                                                            |                                                                                                                    |
| Опросник <b>CHAT</b> .<br><i>The Computerized Headache Assessment Tool</i><br>(компьютеризированный инструмент оценки головной боли) | Maizels M., Wolfe W.J. [132] (2007) | Компьютерная система (оценивает полученные данные сама). Состоит из 4 разделов:<br>1. Страница <i>отказа от ответственности</i> требует, чтобы пациенты подтвердили свое понимание того, что инструмент предназначен для использования совместно с врачом.<br>2. <i>Раздел интервью</i> начинается с двух экранов, которые видят все испытуемые: первый спрашивает интенсивность (от умеренных до сильных), а второй - продолжительность этих головных болей. На основании этих ответов задаются ветви. Пациенты с головной болью, продолжающейся 3 часа или меньше, отвечают на вопросы, относящиеся к синдромам кратковременной головной боли (количество приступов в день, начало, локализация, характер, сопутствующие проявления). Пациенты с сильными головными болями в течение 4 часов или дольше видят экран, на котором задаются вопросы, основанные на критериях МКГБ-III для мигрени и ГБН (тяжесть, латеральность, пульсирующая или тупая, обострение при физической активности, сопутствующая тошнота или рвота, свето- или звукобоязнь). Этот экран также определяет частоту более легких головных болей и использование лекарств. Пациентам с головной болью продолжительностью более 4 часов также задают вопросы об их анамнезе: были ли они ежедневными с самого начала и внезапно или постепенно они стали ежедневными; были ли какие-либо значимые события, связанные с возникновением головной боли или |                                                                                                                                       |           | Обеспечивает систематическое руководство по диагностике головных болей.                                       | 1. Высокая точность результатов диагностики различных типов первичной головной боли.<br>2. Результаты могут быть интегрированы в электронную медицинскую карту. | 1. Требуется компьютер и ПО для проведения<br>2. Еще не проверено в медицинских учреждениях для широкой интеграции |

|                                                                         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                                      | <p>«трансформацией»; произошло ли значительное изменение характера; и как долго сохраняется текущий характер боли. Пациенты, чьи текущие головные боли не соответствовали критериям мигрени на предыдущем экране, видят дополнительный экран, чтобы определить, соответствовали ли предыдущие головные боли критериям мигрени.</p> <p>3. <b>Обратная связь.</b> Экран суммирует ответы пациентов, и у пациента есть возможность исправить любые ответы.</p> <p>4. <b>Диагностический вывод.</b> На экране отображается «оценка» (слово «диагноз» не используется, чтобы избежать зависимости пациента от оценки СНАТ без осмотра врача).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
| ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЫШЕЧНОГО КОМПОНЕНТА ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
| Шкала выраженности напряжения перикраниальных мышц                      | Langemark M., Olesen J. [125] (1987) | Пальпация мелкими вращательными движениями вторым и третьим пальцами. Надавливание в области 8-и пар мышц (лобных, височных, жевательных, крыло-небных, грудино-ключично - сосцевидных и трапециевидных мышц, мышц задней поверхности шеи и прикрепляющихся к сосцевидному отростку черепа сзади), т.е. в 16 точках, в течение 4-5 секунд.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ОББ = сумма баллов локальной болезненности, полученные при пальпации каждой отдельной мышцы по шкале: 0 баллов - нет видимой реакции или словесного сообщения о дискомфорте, 1 балл - легкая мимическая реакция, но без слов, 2 балла - устное сообщение и мимическая реакция, 3 балла - гримаса или отстранение, устное сообщение о выраженной болезненности или боли. | ОББ составляет 48 (8 × 2 × 3 (болезненные точки × право/лево × балл локальной болезненности) ). Можно оценить отдельно болезненность каждой пары мышц, а также мышц головы и мышц шеи. ООБ среди населения в целом – 7, для мужчин – 7 (6-8), для женщин – 14 (13-15). | Выявление ДПМ или шейного МТС. ООБ среди пациентов с ГБН выше среднего уровня и примерно соответствует: для мужчин – 12.3 (10.5-14.1), для женщин – 19.5 (18.3-20.7) [152]. Точных границ не установлено. | Динамическая оценка и сравнение пациентов между собой в случае работы одного специалиста (особенно при наличии пальпометра, для исключения погрешности) . | Вероятность ошибки при сравнении в связи с разной силой надавливания на мышцу. (особенно в случае динамического наблюдения одним врачом или в случае осмотра двумя разными специалистами) |

|                                                                  |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Индекс нарушения работы шеи, <i>Neck Disability Index (NDI)</i>  | Vernon H., Mior S. [189] (1991)            | Опросник из 10 пунктов о боли и повседневной активности (уход за собой, подъем тяжестей, чтение, головную боль, концентрацию внимания, работу, вождение, сон, отдых)                                                                                                                                                           | Каждый пункт оценивается по 5-и балльной шкале. Максимальный балл составляет 50. Результат можно выразить в процентах (максимум 100%), удвоив общий балл.                                                                                                                                                                                                        | >40 из 100 баллов – необходимость изменения лечения (физиотерапия, мануальная терапия, психотерапия); 8-40 баллов – лечение адекватно <8 баллов – лечение можно прекратить. | Имеется вопрос, касающийся ГБ. Отдельная оценка ряда вопросов позволяет оценить отдельные аспекты качества жизни. | Клинический совет по лечению. Динамическое наблюдение.                                                                    | Неспецифична именно для головной боли.                                                                                                                            |
| Шкала оценки боли в области шеи, <i>Pain Scale for Neck Pain</i> | Boston Scientific Corporation [151] (2018) | Анкета включает 5 вопросов, направленных на оценку локализации, продолжительности, интенсивности, лечения и ограничения активности. А также 10 балльную шкалу с комментариями, описывающими в каком случае необходимо оценить боль таким баллом. Шкала учитывает ограничение/изменение жизнедеятельности и интенсивность боли. | Пациент/врач заполняет анкету, затем отмечает свой балл по шкале. 0 баллов – нет боли; 1 балл – слабая боль; 2 балла – умеренная боль; 3 балла – средняя боль; 4 балла – неприятная боль; 5 баллов – отвлекающая боль; 6 баллов – мучительная боль; 7 баллов – неуправляемая боль; 8 баллов – сильная боль; 9 баллов – тяжелая боль; 10 баллов – изнуряющая боль | Баллам соответствует список заболеваний, при которых может быть описана такого рода боль.<br><br>Для ГБ характерны оценки в 4,5 и 6 баллов.                                 | Скрининг болей в шее. Первичный анализ.                                                                           | Быстрая, разносторонняя оценка боли. Клинический совет при каких патологиях будет такой уровень боли. Электронный формат. | Неспецифична именно для ГБ. Может быть информативна при ГБН и цервикогенных ГБ, однако пока не доказана достоверность. Требуется компьютер и интернет-соединение. |

Таблица Б2 – Шкалы и опросники для диагностики качества жизни пациентов с головной болью [43]

| ШКАЛА                                                                                                         | АВТОРЫ<br>(ГОД)                            | ОПИСАНИЕ                                                                                                                                                              | МЕТОДИКА                                                                                                                                                                                     | ИНТЕРПРЕТАЦИЯ                                                                                                                                                                                                 | ВОЗМОЖНОСТИ                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ</b>                                                     |                                            |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                              |
| <b>Индекс Влияния Головной Боли (ИВГБ)-6, Headache Impact Test (HIT-6)</b>                                    | Kosinski M. et al. [48] (2003)             | Анкета включает 6 вопросов с пятью градациями ответов (никогда, редко, иногда, очень часто, всегда).                                                                  | Суммирование баллов в каждом столбце. В 1 столбце каждая отметка эквивалентна шести баллам, во 2 – восьми, в 3 – десяти, в 4 – одиннадцати, в 5 – тринадцати. Диапазон – от 36 до 78 баллов. | Менее 49 баллов – отсутствие влияния или незначительное влияние головной боли на качество жизни; от 50 до 55 баллов – умеренное влияние; от 56 до 59 – выраженное влияние; более 60 баллов – тяжелое влияние. | Оценка влияния головной боли на общее самочувствие пациента и его повседневную активность.                                                                                   |
| <b>Индекс Времени, Потерянного из-за Головной Боли, (индекс ВПГБ), Headache - Attributed Lost Time (HALT)</b> | Steiner T.J. [172] (2007)                  | Анкета включает 5 вопросов о том, как сильно головная боль влияет на жизнь пациента за определенный период времени (в зависимости от модификации: за 90, 30 и 7 дней) | Стадии I-IV показывают возрастающую степень необходимости для назначения медикаментозного лечения головной боли. III и IV – высокая необходимость.                                           | 0-5 баллов – минимальное или нечастое воздействие (I). 6-10 баллов – легкое или нечастое воздействие (II). 11-20 баллов – среднее воздействие (III). >20 баллов – сильное воздействие (IV).                   | Модификации удобны для проведения и систематической оценки исследований, в том числе эпидемиологических [171], а также для динамического наблюдения за конкретным пациентом. |
| <b>ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ</b>                                              |                                            |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                              |
| <b>Лидский опросник зависимости (ЛОЗ),</b>                                                                    | Ferrari A. et al. [141] (1994) – модификац | Анкета включает 10 вопросов, касающихся приема обезболивающих препаратов, с четырьмя                                                                                  | Суммирование всех полученных баллов. Баллы в 1 столбце эквивалентны нулю                                                                                                                     | Чем больше баллов набрал пациент, тем сильнее его зависимость от обезболивающих препаратов.                                                                                                                   | Оценка зависимости пациентов от обезболивающих препаратов в динамике.                                                                                                        |

|                                                                                                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Leeds Dependence Questionnaire (LDQ)</i>                                                                                        | ия для обезболивающих препаратов (2006) | градациями ответов (никогда, иногда, часто, почти всегда).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | баллов, во 2 – одному, в 3 – двум, в 4 – трем. Диапазон возможных значений полученных результатов - от 0 до 30 баллов. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Применение шкалы у пациентов, принимающих обезболивающие препараты, в частности, пациентов с головной болью, спорно [98].                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Опросник <b>HURT</b> .<br>Шкала ответа на терапию ГБ, <i>Headache Under-Response to Treatment</i> (ГБ плохо отвечающая на терапию) | Steiner T.J. [172] (2007)               | Опросник включает 8 вопросов.<br>1-3 вопросы – выявление ХЕГБ, оценка потребности в лечении и необходимости консультации цефалголога.<br>4-8 вопросы – возможные принципы улучшения терапии.<br>4-й вопрос – выявление ЛИГБ.<br>5-й вопрос – эффективность проводимой терапии головной боли.<br>6-й вопрос – самоощущение эффективности и удовлетворённость проводимым лечением.<br>7-й вопрос – НР, препятствующие лечению.<br>8-й вопрос – необходимость обучения пациента. | После заполнения пациентом анкеты анализируется окраска «поля» соответствующего выбранным ответам.                     | Если все ответы в белой области, значит, контроль головной боли хороший.<br>Если один или несколько ответов:<br>- в слегка заштрихованной области – необходимо более эффективное лечение острой головной боли, профилактика может не потребоваться.<br>- в средне заштрихованной области – плохой контроль головной боли, необходимо оптимизировать лечение острых состояний и профилактическое лечение.<br>- в темной области – калечащая головная боль, плохое лечение; необходимо избегание триггеров. | Быстрый и информативный скрининг для опроса пациентов с головной болью на первичном приеме. Предназначен для врачей любой специальности, сталкивающихся с головной болью. Позволяет не только оценить головной болью, но и получить некоторые клинические советы для оптимизации лечения [193]. Оценка клинической применимости и валидизация в различных популяциях еще продолжается. |

## Приложение В Индексы и дневник для оценки течения головной боли

### Таблица В1 – Индекс HART (Индекс ОЛГБ) Ответ на лечение головной боли

Лечение Вашей головной боли может быть не настолько эффективным, каким могло бы быть. Заполнив этот короткий опросник, Вы можете доктору подобрать более правильное лечение.

Пожалуйста, внимательно прочитайте эти вопросы и ответьте на них (поставьте галочку или X).

- Сколько дней за последний месяц у Вас была головная боль?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Нет                      | 1-2                      | 3-5                      | 6-15                     | 16-30                    |
- Сколько дней за последние 3 месяца головная боль затрудняла Вашу профессиональную деятельность, учебу или работу по дому?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Нет                      | 1-5                      | 6-10                     | 11-20                    | 21+                      |
- Сколько дней за последние 3 месяца головная боль нарушала или делала невозможным Ваше участие в семейных, общественных или развлекательных мероприятиях?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Нет                      | 1-5                      | 6-10                     | 11-20                    | 21+                      |

#### Анализ результатов

Если Вами отмечены только белые квадраты, это означает, что Ваша головная боль хорошо контролируется и нет необходимости в пересмотре лечения.

Если отмечены один или более светло-затемненных, средне-затемненных или темных квадратов, необходимы рекомендации по улучшению лечения. В этом случае, переходите к вопросам 4-8.

- Сколько дней за последний месяц Вы принимали лекарства для снятия головной боли? (если вы получаете профилактическое лечение от головной боли, не учитывайте его)
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 0                        | 1-2                      | 3-5                      | 6-15                     | 16-30                    |
- Как часто прием одной дозы препарата полностью избавляет Вас от головной боли?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| всегда                   | часто                    | иногда                   | редко                    | никогда                  |
- Как часто прием препарата от головной боли НЕ сопровождается побочными эффектами
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| всегда                   | часто                    | иногда                   | редко                    | никогда                  |
- Как часто Вам удается контролировать свою головную боль? (успешно справиться с ней)
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| всегда                   | часто                    | иногда                   | редко                    | никогда                  |
- Какой диагноз Вам поставлен? Впишите его ниже
 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Да                       | Нет                      |

### Таблица В2 – Индекс HIT-6 (Индекс ВГБ) Влияние головной боли

Этот короткий опросник был создан для того, чтобы Вы более точно смогли описать свои ощущения во время головной боли (ГБ), и как она нарушает Вашу повседневную активность. Пожалуйста, обведите кружком один ответ на каждый вопрос.

- Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| никогда                  | редко                    | иногда                   | очень часто              | всегда                   |
- Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учебу, домашние дела и общественные контакты?
 

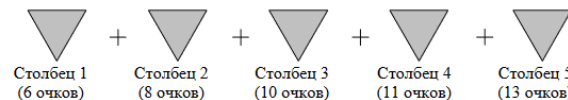
|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| никогда                  | редко                    | иногда                   | очень часто              | всегда                   |
- Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| никогда                  | редко                    | иногда                   | очень часто              | всегда                   |
- Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшей(им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| никогда                  | редко                    | иногда                   | очень часто              | всегда                   |
- Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя раздраженной(ым), выведенной(ым) из себя своей головной болью?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| никогда                  | редко                    | иногда                   | очень часто              | всегда                   |
- Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?
 

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| никогда                  | редко                    | иногда                   | очень часто              | всегда                   |



### Таблица В3 – Индекс HALT (Индекс ВПГБ) Время, потерянное из-за головной боли

Пожалуйста, внимательно прочитайте эти 5 вопросов и ответьте на них. Это поможет Вам и Вашему доктору понять, насколько сильно головная боль (ГБ) влияет на Вашу жизнь и выбрать правильное лечение.

- Сколько дней за последние 3 месяца вы пропускали работу или занятия в школе из-за головной боли?
 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------|--------------------------|
- Сколько дней за последние 3 месяца Вы выполняли меньше половины обычного количества работы, школьных заданий из-за головной боли? (не учитывайте дни, указанные в ответе на вопрос 1, когда Вы полностью пропустили рабочий день или школу).
 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------|--------------------------|
- Сколько дней за последние 3 месяца Вы не могли выполнять обычную домашнюю работу из-за головной боли?
 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------|--------------------------|
- Сколько дней за последние 3 месяца Вы выполняли меньше половины обычной домашней работы из-за головной боли? (не учитывайте дни, указанные в ответе на вопрос 3, когда вы не могли работать по дому).
 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------|--------------------------|
- Сколько раз за последние 3 месяца вы пропускали семейные, общественные, развлекательные и другие мероприятия из-за головной боли?
 

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------|--------------------------|

ВСЕГО

|                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|----------------------|----------------------|----------------------|

### Таблица В4 – Дневник головной боли

Ф.И.О: \_\_\_\_\_

Дата рождения (д/м/г) \_\_\_\_\_

|                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Начало заполнения дневника: | Окончание заполнения дневника |
|-----------------------------|-------------------------------|

Перед заполнением дневника внимательно прочитайте инструкцию! Заполняйте одну колонку **каждый вечер**, отмечая подходящие квадратики.

[illegible]

# Приложение Г Анализ исследований коморбидности головной боли напряжения и артериальной гипертонии

Таблица Г1 – Исследования частоты встречаемости фенотипа «ГБН + АГ» [42]

| Автор<br>(год)                                                                       | Дизайн<br>исследования                                              | Объем выборки                                                                                                     | Цель                                                                                                | Тип ГБ                               | Результат<br>% (абсолютное число)                                                                                                                                                   | Заключение                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Популяционный скрининг (<math>n_1 = 2</math>)</b>                                 |                                                                     |                                                                                                                   |                                                                                                     |                                      |                                                                                                                                                                                     |                                                           |
| Muiesan<br>M.L. et<br>al.[105]<br>(2006)                                             | Проспективное<br>(опросник<br>MIDAS +<br>офисные измер-<br>ения АД) | <b>301 человек:</b><br>126 мужчин,<br>175 женщин.<br><i>Возраст:</i><br>43,16±3,70 лет                            | Оценка<br>распространенности<br>ГБ в общей выборке<br>населения и ее<br>взаимосвязи с<br>высоким АД | Первичная                            | Среди всех участников<br><b>частота встречаемости:</b><br>АГ – 40,5% (122 чел.);<br>ГБ – 57% (171 чел.). Из них<br>среди пациентов:<br>с АГ 58% (72 чел.);<br>без АГ 55% (99 чел.). | Не обнаружена связь<br>между повышенным<br>АД и ГБ        |
| He M. et<br>al. [79]<br>(2015)                                                       | Кросс-<br>секционное<br>(анкетирование<br>+ измерение<br>АД)        | <b>4987 человек:</b><br>2532 мужчин,<br>2455 женщин.<br><i>Возраст:</i><br>43,6±12,8 лет                          | Оценка связи между<br>первичными ГБ и<br>повышением АД                                              | Первичная                            | Среди всех участников<br><b>частота встречаемости:</b><br>АГ – 22,1% (1102 чел.)<br>ГБ – 21% (1049 чел.)                                                                            | Не обнаружена связь<br>между повышенным<br>АД и ГБ        |
| <b>Исследование частоты встречаемости АГ у пациентов с ГБ (<math>n_2 = 5</math>)</b> |                                                                     |                                                                                                                   |                                                                                                     |                                      |                                                                                                                                                                                     |                                                           |
| Grebe<br>H.P. et<br>al. [95]<br>(2001)                                               | Ретроспективно<br>е<br>(НД)                                         | <b>64 истории<br/>болезни<br/>пациентов с ГБ:</b><br>9 мужчин,<br>55 женщин.<br><i>Возраст:</i><br>42,9±13,86 лет | Анализ связи между<br>ГБН, мигренью и АГ                                                            | Первичная:<br>29 ГБН + 35<br>мигрень | <b>Частота встречаемости АГ</b><br>среди всех пациентов – 35,9%<br>(23 чел.),<br>среди пациентов с ГБН –<br>44,8% (13 чел.),<br>среди пациентов с мигренью<br>– 28,5% (10 чел.)     | Наличие<br>коморбидности между<br>первичной ХЕГБ и<br>АГ. |

|                                   |                                                                              |                                                                                                        |                                                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                        |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jamal S.T. et al. [100] (2004)    | Кросс-секционное (НД)                                                        | <b>290 пациентов с ГБ и их истории болезни:</b><br>79 мужчин, 211 женщин.<br><i>Возраст: 41±13 лет</i> | Поиск корреляции между ГБ и высоким АД                           | Первичная 179 ГБН + 34 мигрень + другие                                             | <b>Частота встречаемости АГ</b> среди всех пациентов: у 47,2% (137 чел.) – высокое САД, у 41% (119 чел.) – высокое ДАД. Уровень АД при ГБН был выше, чем при мигрени. У пациентов с ГБН в анамнезе обнаружена АГ, $p<0.001$ | Корреляции между ГБ и подъемом АД не найдено. Показана ассоциация между ГБН и имеющейся в анамнезе АГ. |
| Prudenzo M.P. et al. [176] (2005) | Проспективное (клиническое интервью + осмотр + измерение АД)                 | <b>240 пациентов с ГБ:</b><br>59 мужчин, 181 женщина.<br><i>Возраст: 38,28±13,48 лет</i>               | Оценка частоты встречаемости АГ среди пациентов с мигренью и ГБН | Первичная 45 ГБН + 195 мигрень                                                      | <b>Частота встречаемости АГ</b> среди всех пациентов: 33,8% (81 чел.), из них: среди пациентов с ГБН – 55,5% (25 чел.) среди пациентов с мигренью – 28,71% (56 чел.), $p<0,01$                                              | Наибольшая частота встречаемости АГ обнаружена среди пациентов с ГБН.                                  |
| Pietrini U. et al. [155] (2005)   | Проспективное (клиническое интервью + осмотр + измерение АД)                 | <b>1486 пациенты с ГБ:</b><br>478 мужчин, 1008 женщин.<br><i>Возраст: 36,1±14,9 лет</i>                | Оценка частоты встречаемости АГ среди пациентов с ГБ             | Первичная 199 ГБН + 842 мигрень + другие                                            | <b>Частота встречаемости АГ</b> среди всех пациентов: 28% (416 чел.), среди пациентов с ГБН – 86,7% (173 чел.); среди пациентов с мигренью – 39,9% (336 чел.)                                                               | Наибольшая частота встречаемости АГ обнаружена среди пациентов с ГБН (преимущественно, с ХГБН)         |
| Girponi S. et al. [109] (2010)    | Проспективное (клиническое интервью + анамнез по сопутствующим заболеваниям) | <b>1483 пациентов с ГБ:</b><br>360 мужчин, 1122 женщин.<br><i>Возраст: 38,6±14 лет</i>                 | Выявление возможных факторов риска хронизации ГБ                 | Первичная 166 ГБН + 1120 мигрень + 197 ХЕГБ: хроническая мигрень, ХГБН, абзусная ГБ | <b>Частота встречаемости АГ</b> среди всех пациентов: 8,4% (125 чел.), среди пациентов с ХЕГБ: 16,2% (32 чел.), среди пациентов с эпизодической ГБ: при ГБН – 6,6% (11 чел.); при мигрени – 7,3% (82 чел.), $p>0,05$        | Показана ассоциация хронической ГБ с АГ, но не причинно-следственная связь.                            |

| Исследование частоты встречаемости ГБ у пациентов с АГ ( $n_3 = 8$ ) |                                                                               |                                                                                                  |                                                                                            |                             |                                                                                                                                        |                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tomaszewski M. et al. [46] (2000)                                    | Проспективное (НД)                                                            | <b>754 пациента с АГ:</b><br>308 мужчин,<br>446 женщин.<br><i>Возраст: 58 лет</i>                | Оценка частоты встречаемости ГБ и приема анальгетиков среди пациентов с АГ                 | НД                          | <b>Частота встречаемости ГБ</b><br>среди пациентов с АГ:<br>82,9% (625 чел.).                                                          | Высокая частота встречаемости ГБ и приема анальгетиков среди пациентов с АГ                 |
| Kruszewski P. et al. [102] (2000)                                    | Проспективное (дневник ГБ + СМАД)                                             | <b>150 пациентов с АГ 1-2 степени:</b><br>92 мужчины,<br>58 женщин.<br><i>Возраст: 48±10 лет</i> | Анализ связи ГБ у пациентов с АГ легкой и умеренной степени с одновременным повышением АД. | НД                          | <b>Частота встречаемости ГБ</b><br>среди пациентов с АГ:<br>30% (45 чел.).                                                             | Возникновение ГБ у пациентов с АГ 1-2 степени не связано с одновременным повышением цифр АД |
| Gus M. et al. [67] (2001)                                            | Проспективное (интервью + дневник ГБ + СМАД)                                  | <b>76 пациентов с АГ 1 степени:</b><br>(НД)                                                      | Анализ связи между эпизодом повышения АД и эпизодом ГБ                                     | Первичная (в том числе ГБН) | <b>Частота встречаемости ГБ</b><br>среди пациентов с АГ:<br>33% (25 чел.).                                                             | Не обнаружено связи между возникновением ГБ и вариациями АД                                 |
| Парфенов В.А. и соавт. [6] (2001)                                    | Проспективное (НД)                                                            | <b>91 пациент с АГ</b><br>(НД)                                                                   | НД                                                                                         | Первичная (ГБН, мигрень)    | <b>Частота встречаемости ГБ</b><br>среди пациентов с АГ:<br>83% (76 чел.). Из них:<br>ГБН – 85% (65 чел.);<br>мигрень – 15% (11 чел.). | НД                                                                                          |
| Fuchs F.D. et al. [103] (2003)                                       | Перекрестное (клиническое интервью + лабораторная диагностика + измерение АД) | <b>1763 пациента с АГ:</b><br>552 мужчины,<br>1211 женщин.<br><i>Возраст: 51,3±12,9 лет</i>      | Анализ связи между повышением цифр АД от средних до высоких и развитием ГБ                 | НД                          | <b>Частота встречаемости ГБ</b><br>среди пациентов с АГ:<br>51,3% (903 чел.).                                                          | Возникновение ГБ у пациентов с АГ средней и тяжелой степени не связаны.                     |

|                                    |                                                                                                                    |                                                                                                                                                   |                                                                                                                 |                                                                                      |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мамедова З.Д. и соавт. [18] (2013) | Проспективное (анамнез по ГБ + СМАД)                                                                               | <b>30 пациентов с АГ и/или гипертоническим кризом и ГБ:</b><br>12 мужчины, 18 женщин.<br><i>Возраст:</i><br>64,3±15,1 лет                         | Изучение ГБ у пациентов с АГ и гипертоническим кризом                                                           | Первичная (приступ ГБН, мигрени) / вторичная (ГБ, связанная с нарушением гомеостаза) | <b>Частота встречаемости первичных ГБ</b> среди пациентов с АГ и гипертоническим кризом: 87% (26 чел.).<br>Из них:<br>ГБН – 65% (17 чел.); мигрень – 35% (9 чел.). | ГБ в период высокого АД это не только следствие повышения АД, но и возможный приступ первичной ГБ, (псевдогипертонический криз).                                 |
| Парфенов В.А. и соавт. [26] (2018) | Проспективное (клиническое интервью + анкетирование по ГБ, тревоге, депрессии, когнитивным функциям, сну + + СМАД) | <b>103 пациента с АГ II стадии, 1-2 степени, не получающие гипотензивную терапию:</b><br>46 мужчин, 57 женщин.<br><i>Возраст:</i><br>53,6±0,8 лет | Изучение наличия и выраженности жалоб (включая ГБ) у пациентов с АГ по сравнению с практически здоровыми лицами | Первичная (ГБН, мигрень)                                                             | <b>Частота встречаемости ГБ</b> среди пациентов с АГ: 8,7% (9 чел.)<br>Из них:<br>ХГБН – 33,4% (3 чел.); эпизодическая мигрень – 66,6% (6 чел.).                   | Больные среднего возраста с АГ на ранних этапах заболевания жалобы на ГБ предъявляют редко. ГБ негативно влияет на общее самочувствие и повседневную активность. |
| Токарь О.О. и соавт. [27] (2020)   | Проспективное                                                                                                      | <b>30 пациентов с АГ I стадии с первичными ГБ:</b><br>7 мужчин, 23 женщины.<br><i>Возраст:</i><br>38,97±0,9 лет                                   | Исследование состояния кровотока в артериальных сосудах шеи и головы                                            | Первичная ГБ (ГБН и мигрень)                                                         | <b>Частота встречаемости ГБ</b> среди пациентов с АГ: ГБН – 53,3% (16 чел.); мигрень – 46,7 % (14 чел.).                                                           | У пациентов с АГ и мигренью / ГБН снижены показатели кровотока в экстра- и интракраниальных артериях                                                             |

Примечание. Дополнительные сокращения: ГБ – головная боль, НД – нет данных.

Таблица Г2 – Исследования особенностей течения фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия» [42]

| Автор                                           | Год  | Выборка                                                                   | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Степень АГ (n<sub>4</sub> = 3)</b>           |      |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kruszewski P. et al. [102]                      | 2000 | 150 пациентов с АГ <b>1-2 степени</b>                                     | ГБ напрямую не связана с повышением АД в исследуемой группе пациентов с АГ 1-2 степени.                                                                                                                                                                                                                   |
| Gus M. et al. [67]                              | 2001 | 76 пациентов с АГ <b>1 степени</b>                                        | У пациентов с легкой АГ (1 степени) нет связи между возникновением ГБ и вариациями уровня АД.                                                                                                                                                                                                             |
| Fuchs F.D. et al. [103]                         | 2003 | 1763 пациента с АГ, из них АГ <b>от 2 до 3 степени</b> : 21,4% (378 чел.) | Нет ассоциации между АГ 2 степени и жалобой на ГБ.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Продолжительность АГ (n<sub>5</sub> = 5)</b> |      |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hagen K. et al. [70]                            | 2002 | 22685 человек                                                             | У пациентов с САД 150 мм рт.ст. или выше риск возникновения немигренозной ГБ на 30% ниже (ОР=0,7; 95% ДИ: 0,6-0,8) по сравнению с пациентами с САД ниже 140 мм рт. Та же тенденция – для ДАД. <b>Повышение АД связано со снижением риска немигренозной ГБ.</b>                                            |
| Tronvik E. et al. [54]                          | 2011 | 5832 подростка                                                            | Повышение цифр САД и пульсового давления связано со снижением частоты встречаемости ГБН и общей повторяющейся ГБ (p<0,05).<br><b>Показана обратная зависимость повышенных цифр АД с развитием ГБ у подростков.</b>                                                                                        |
| Fagernaes C.F. et al. [71]                      | 2015 | 22685 человек                                                             | Повышение АД на 10 мм.рт.ст. ассоциировано со снижением частоты встречаемости ГБ: САД – ОШ=0,90; 95% ДИ: 0,87-0,93, p<0,001; ДАД – ОШ 0,92, 95% ДИ 0,87-1,00, p=0,036. Пульсового АД – ОШ 0,84; 95% ДИ 0,80-0,89, p<0,001;<br><b>Подтверждена обратная зависимость повышенных цифр АД с развитием ГБ.</b> |
| Мамедова З.Д. и соавт. [18]                     | 2013 | 30 пациентов с АГ и/или гипертоническими кризами и ГБ                     | Частота встречаемости ГБН среди пациентов с АГ: 7% (2 чел.) – нечастая ЭГБН, 30% (9 чел.) – частая ЭГБН, 20% (6 чел.) – ХГБН<br><b>У пациентов с гипертоническими кризами (продолжительным течением АГ) ГБН встречается часто, преимущественно частые и хронические формы.</b>                            |

|                                                      |      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Парфенов В.А. и соавт. [26]                          | 2018 | 103 пациента с АГ                                     | У 51% (53 чел.) пациентов диагноз АГ поставлен впервые, остальные, знали про наличие АГ, но не получали медикаментозного лечения в связи с отсутствием каких-либо жалоб.<br><b>На ранних этапах АГ жалобы на ГБ встречаются реже.</b>                                               |
| <b>Продолжительность ГБН (n<sub>6</sub> = 2)</b>     |      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Pietrini U. et al. [155]                             | 2005 | 1486 пациенты с ГБ                                    | Частота встречаемости АГ среди пациентов с ГБН:<br>ХГБН – 55,3% (110 чел.), ЭГБН – 31,4% (63 чел.).<br><b>Наибольшая частота встречаемости АГ показана среди пациентов с ГБН, особенно с ХГБН.</b>                                                                                  |
| Gipponi S. et al. [109]                              | 2010 | 1483 пациентов с ГБ                                   | <b>Частота встречаемости АГ среди пациентов с ХЕГБ статистически значимо выше, чем среди пациентов с ЭГБ.</b>                                                                                                                                                                       |
| <b>Профиль АГ по данным СМАД (n<sub>7</sub> = 4)</b> |      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kruszewski P. et al. [102]                           | 2000 | 150 пациентов с АГ                                    | 1. значения АД в периоды с ГБ не были значительно выше, чем в периоды без ГБ;<br>2. значения АД, непосредственно предшествовавшие ГБ, существенно не отличались от значений в начале ГБ;<br>3. у большинства пациентов с АГ максимальное АД было зарегистрировано в периоды без ГБ. |
| Gus M. et al. [67]                                   | 2001 | 76 пациентов с АГ                                     | Значения АД, зарегистрированные во время приступа ГБ, а также в часы до и после приступа, не отличались друг от друга.                                                                                                                                                              |
| Мамедова З.Д. и соавт. [18]                          | 2013 | 30 пациентов с АГ и/или гипертоническими кризами и ГБ | У 93% пациентов ГБ отмечались не только в период гипертонического криза, но и при обычных значениях АД.                                                                                                                                                                             |
| Парфенов В.А. и соавт. [26]                          | 2018 | 103 пациента с АГ                                     | Отсутствие связи ГБ и головокружения с подъемами АД.                                                                                                                                                                                                                                |

Примечание. Дополнительные сокращения: ГБ – головная боль.

## Приложение Д Шкалы для нейропсихологического тестирования

### Таблица Д1 – Тест Спилбергера

Вам предлагается прочитать внимательно каждое из приведенных предложений и обвести соответствующую цифру справа. Над вопросами долго не задумывайтесь. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

*Бланк опросника ситуативной тревожности*

| КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ<br>В ДАННЫЙ МОМЕНТ |                                                   | Нет,<br>это не так | Пожалуй,<br>так | Верно | Совершенно<br>верно |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|-----------------|-------|---------------------|
| 1.                                        | Я спокоен                                         | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 2.                                        | Мне ничто не угрожает                             | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 3.                                        | Я нахожусь в напряжении                           | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 4.                                        | Я испытываю сожаление                             | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 5.                                        | Я чувствую себя свободно                          | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 6.                                        | Я расстроен                                       | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 7.                                        | Меня волнуют возможные неудачи                    | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 8.                                        | Я чувствую себя отдохнувшим                       | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 9.                                        | Я встревожен                                      | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 10.                                       | Я испытываю чувство внутреннего<br>удовлетворения | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 11.                                       | Я уверен в себе                                   | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 12.                                       | Я нервничаю                                       | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 13.                                       | Я не нахожу себе места                            | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 14.                                       | Я взвинчен                                        | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 15.                                       | Я не чувствую скованности                         | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 16.                                       | Я доволен                                         | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 17.                                       | Я озабочен                                        | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 18.                                       | Я слишком возбужден и мне не по себе              | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 19.                                       | Мне радостно                                      | 1                  | 2               | 3     | 4                   |
| 20.                                       | Мне приятно                                       | 1                  | 2               | 3     | 4                   |

*Бланк опросника личностной тревожности*

| КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ<br>ОБЫЧНО |                                                                                    | Почти<br>никогда | Иногда | Часто | Почти<br>всегда |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------|-------|-----------------|
| 21.                              | Я испытываю удовольствие                                                           | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 22.                              | Я обычно быстро устаю                                                              | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 23.                              | Я легко могу заплакать                                                             | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 24.                              | Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие                                  | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 25.                              | Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно<br>быстро принимаю решения       | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 26.                              | Обычно я чувствую себя бодрым                                                      | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 27.                              | Я спокоен, хладнокровен и собран                                                   | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 28.                              | Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня                                     | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 29.                              | Я слишком переживаю из-за пустяков                                                 | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 30.                              | Я вполне счастлив                                                                  | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 31.                              | Я принимаю все слишком близко к сердцу                                             | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 32.                              | Мне не хватает уверенности в себе                                                  | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 33.                              | Обычно я чувствую себя в безопасности                                              | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 34.                              | Я стараюсь избегать критических ситуаций и<br>трудностей                           | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 35.                              | У меня бывает хандра                                                               | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 36.                              | Я доволен                                                                          | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 37.                              | Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня                                            | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 38.                              | Я так сильно переживаю свои разочарования, что<br>потом долго не могу о них забыть | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 39.                              | Я уравновешенный человек                                                           | 1                | 2      | 3     | 4               |
| 40.                              | Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о                                      | 1                | 2      | 3     | 4               |

|  |                       |  |  |  |  |
|--|-----------------------|--|--|--|--|
|  | своих делах и заботах |  |  |  |  |
|--|-----------------------|--|--|--|--|

## Таблица Д2 – Шкала эмоциональной возбудимости

Вам предлагается ответить на несколько вопросов. Отвечайте на каждый вопрос «да («+»)» или «нет» («-»), ставя свой ответ рядом с номером вопроса. Отвечайте на все вопросы, ничего не пропуская.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1. Часто ли вас терзает чувство вины?<br>2. Бывает ли, что вы передаете слухи?<br>3. Часто ли у вас бывают подъемы и спады настроения?<br>4. Бывает ли так, что вы не выполняете своих обещаний?<br>5. Часто ли чувствуете, что нуждаетесь в людях, которые вас понимают, могут ободрить и утешить?<br>6. Возникают ли у вас такие мысли, что вы не хотели бы, чтобы о них знали другие?<br>7. Вспыльчивы и легко ли вы ранимы намеками и шутками над вами?<br>8. Вы любите подшучивать над другими?<br>9. Вы принимаете все близко к сердцу?<br>10. Возникало ли у вас, хотя и кратковременно, чувство раздражения к родителям?<br>11. Беспокоит ли вас чувство, что вы чем-то хуже других?<br>12. У вас есть привычки, от которых следовало бы избавиться?<br>13. Вас можно быстро рассердить?<br>14. Бывает ли, что вы говорите о вещах, в которых совсем не разбираетесь?<br>15. Часто ли вам снятся кошмары? |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Таблица Д3 – Шкала «Тревожность, фрустрированность, агрессивность, ригидность»

Предлагается описание различных психических состояний. Если это состояние часто наблюдается, то ставится 2 балла. Если это состояние бывает, но изредка, то ставится 1. Если совсем не подходит – 0 баллов.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b><br>1) Не чувствую в себе уверенности.<br>2) Часто из-за пустяков краснею.<br>3) Мой сон беспокоен.<br>4) Легко впадаю в уныние.<br>5) Беспокоюсь о только воображаемых еще неприятностях.<br>6) Меня пугают трудности.<br>7) Люблю копаться в своих недостатках.<br>8) Меня легко убедить.<br>9) Я мнительный.<br>10) Я с трудом переношу время ожидания.                                                                            | <b>II</b><br>11) Нередко мне кажутся безвыходными положения, из которых вle-таки можно найти выход.<br>12) Неприятности меня сильно расстраивают, я падаю духом.<br>13) При больших неприятностях я склонен без достаточных оснований винить себя.<br>14) Несчастья и неудачи ничему меня не учат.<br>15) Я часто отказываюсь от борьбы, считая ее бесплодной.<br>16) Я нередко чувствую себя беззащитным.<br>17) Иногда у меня бывает состояние отчаяния.<br>18) Я чувствую растерянность перед трудностями.<br>19) В трудные минуты жизни иногда веду себя по-детски, хочу, чтобы пожалели.<br>20) Считаю недостатки своего характера неисправимыми. |
| <b>III</b><br>21) Оставляю за собой последнее слово.<br>22) Нередко в разговоре перебиваю собеседника.<br>23) Меня легко рассердить.<br>24) Люблю делать замечания другим.<br>25) Хочу быть авторитетом для других.<br>26) Не довольствуюсь малым, хочу наибольшего.<br>27) Когда разгневаюсь, плохо себя сдерживаю.<br>28) Предпочитаю лучше руководить, чем подчиняться.<br>29) У меня резкая, грубоватая жестикуляция.<br>30) Я мстителен. | <b>IV</b><br>31) Мне трудно менять привычки.<br>32) Нелегко переключать внимание.<br>33) Очень настороженно отношусь ко всему новому.<br>34) Меня трудно переубедить.<br>35) Нередко у меня не выходит из головы мысль, от которой следовало бы освободиться.<br>36) Нелегко сближаюсь с людьми.<br>37) Меня расстраивают даже незначительные нарушения плана.<br>38) Нередко я проявляю упрямство.<br>39) Неохотно иду на риск.<br>40) Резко переживаю отклонения от принятого мною режима дня.                                                                                                                                                       |

## Таблица Д4 – Шкала депрессии и тревоги Бека

Предлагается внимательно прочитать каждую группу утверждений. Определите в каждой группе 1 утверждение, которое наиболее соответствует тому, как Вы себя чувствовали НА ЭТОЙ НЕДЕЛЕ И СЕГОДНЯ. Поставьте галочку около выбранного утверждения (если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то поставьте галочки около каждого из них). **Прежде, чем сделать свой выбор, убедитесь, что Вы прочли все утверждения в каждой группе**

|     |                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1.  | Я не чувствую себя расстроенным, печальным.<br>Я расстроен.<br>Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.<br>Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.                                                |  |
| 2.  | Я не тревожусь о своем будущем.<br>Я чувствую, что озадачен будущим.<br>Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.<br>Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.                                              |  |
| 3.  | Я не чувствую себя неудачником.<br>Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.<br>Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.<br>Я чувствую, что как личность я – полный неудачник.                      |  |
| 4.  | Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.<br>Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.<br>Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.<br>Я полностью не удовлетворен жизнью. и мне все надоело. |  |
| 5.  | Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.<br>Достаточно часто я чувствую себя виноватым.<br>Большую часть времени я чувствую себя виноватым.<br>Я постоянно испытываю чувство вины.                                                  |  |
| 6.  | Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.<br>Я чувствую, что могу быть наказан.<br>Я ожидаю, что могу быть наказан.<br>Я чувствую себя уже наказанным.                                                                     |  |
| 7.  | Я не разочаровался в себе.<br>Я разочаровался в себе.<br>Я себе противен.<br>Я себя ненавижу.                                                                                                                                         |  |
| 8.  | Я знаю, что я не хуже других.<br>Я критикую себя за ошибки и слабости.<br>Я все время обвиняю себя за свои поступки.<br>Я виню себя во всем плохом, что происходит.                                                                   |  |
| 9.  | Я никогда не думал покончить с собой.<br>Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.<br>Я хотел бы покончить с собой.<br>Я бы убил себя, если бы представился случай.                                      |  |
| 10. | Я плачу не больше, чем обычно.<br>Сейчас я плачу чаще, чем раньше.<br>Теперь я все время плачу.<br>Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.                                                                     |  |
| 11. | Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.<br>Я более легко раздражаюсь, чем раньше.<br>Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.<br>Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.                                   |  |
| 12. | Я не утратил интереса к другим людям.<br>Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.<br>Я почти потерял интерес к другим людям.<br>Я полностью утратил интерес к другим людям.                                                   |  |
| 13. | Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.<br>Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.<br>Мне труднее принимать решения, чем раньше.<br>Я больше не могу принимать решения.                                          |  |
| 14. | Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.<br>Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.                                                                                                                              |  |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|     | Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.<br>Я знаю, что выгляжу безобразно.                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 15. | Я могу работать так же хорошо, как и раньше.<br>Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.<br>Я с трудом заставляю себя делать что-либо.<br>Я совсем не могу выполнять никакую работу.                                                                                                                            |  |
| 16. | Я сплю так же хорошо, как и раньше.<br>Сейчас я сплю хуже, чем раньше.<br>Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.<br>Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.                                                                                                                                  |  |
| 17. | Я устаю не больше, чем обычно.<br>Теперь я устаю быстрее, чем раньше.<br>Я устаю почти от всего, что я делаю.<br>Я не могу ничего делать из-за усталости.                                                                                                                                                                                            |  |
| 18. | Мой аппетит не хуже, чем обычно.<br>Мой аппетит стал хуже, чем раньше.<br>Мой аппетит теперь значительно хуже.<br>У меня вообще нет аппетита.                                                                                                                                                                                                        |  |
| 19. | В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.<br>За последнее время я потерял более 2 кг.<br>Я потерял более 5 кг.<br>Я потерял более 7 кг.<br><i>Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (ДА / НЕТ)</i>                                                                                                                     |  |
| 20. | Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.<br>Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.<br>Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.<br>Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать. |  |
| 21. | В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.<br>Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.<br>Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.<br>Я полностью утратил сексуальный интерес                                                                                                     |  |

Предлагается тщательно изучить каждый пункт. Отметьте, насколько Вас беспокоил каждый из этих симптомов в течение **последней недели**, включая сегодня, поставив крестик.

| Симптом                                          | Совсем не беспокоил | Слегка. Не слишком беспокоил | Умеренно. Было неприятно, но я мог переносить | Очень сильно. Я с трудом мог это выносить |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1. Ощущение онемения покалывания                 |                     |                              |                                               |                                           |
| 2. Ощущение жары                                 |                     |                              |                                               |                                           |
| 3. Дрожь в ногах                                 |                     |                              |                                               |                                           |
| 4. Неспособность расслабиться                    |                     |                              |                                               |                                           |
| 5. Страх, что произойдет самое плохое            |                     |                              |                                               |                                           |
| 6. Головокружение или ощущение легкости в голове |                     |                              |                                               |                                           |
| 7. Ускоренное сердцебиение                       |                     |                              |                                               |                                           |
| 8. Неустойчивость                                |                     |                              |                                               |                                           |
| 9. Ощущение ужаса                                |                     |                              |                                               |                                           |
| 10. Нервозность                                  |                     |                              |                                               |                                           |
| 11. Дрожь в руках                                |                     |                              |                                               |                                           |
| 12. Ощущение удушья                              |                     |                              |                                               |                                           |
| 13. Шаткость походки                             |                     |                              |                                               |                                           |
| 14. Страх утраты контроля                        |                     |                              |                                               |                                           |
| 15. Затрудненность дыхания                       |                     |                              |                                               |                                           |
| 16. Страх смерти                                 |                     |                              |                                               |                                           |
| 17. Испуг                                        |                     |                              |                                               |                                           |
| 18. Желудочно-кишечные расстройства              |                     |                              |                                               |                                           |
| 19. Обмороки                                     |                     |                              |                                               |                                           |
| 20. Приливы крови к лицу                         |                     |                              |                                               |                                           |
| 21. Усиление потоотделения (не                   |                     |                              |                                               |                                           |

|                    |  |  |  |  |
|--------------------|--|--|--|--|
| связанное с жарой) |  |  |  |  |
|--------------------|--|--|--|--|

Таблица Д5 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Предлагается внимательно прочитать каждое утверждение. Отметьте крестиком ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали **на прошлой неделе**.

Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной. Не обращайтесь на цифры и буквы, помещенные в левой части опросника.

|    |                                                                                               |                                                  |                                                  |                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ТЗ | <b>Я напряжен. Мне не по себе.</b>                                                            |                                                  |                                                  |                                       |
|    | все время                                                                                     | часто                                            | время от времени, иногда                         | совсем не испытываю                   |
| Д0 | <b>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство.</b>        |                                                  |                                                  |                                       |
|    | определенно так                                                                               | наверное, это так                                | лишь в очень малой степени                       | совсем не так                         |
| ТЗ | <b>Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</b>                     |                                                  |                                                  |                                       |
|    | определенно это так, и страх очень сильный                                                    | да, это так, но страх не очень сильный           | иногда, но это меня не беспокоит                 | совсем не испытываю                   |
| Д0 | <b>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии что-то смешное.</b>                |                                                  |                                                  |                                       |
|    | определенно, это так                                                                          | наверное, это так                                | лишь в очень малой степени                       | совсем не способен                    |
| ТЗ | <b>Я напряжен. Мне не по себе.</b>                                                            |                                                  |                                                  |                                       |
|    | все время                                                                                     | часто                                            | время от времени, иногда                         | совсем не испытываю                   |
| ДЗ | <b>Я чувствую себя бодрим.</b>                                                                |                                                  |                                                  |                                       |
|    | совсем не чувствую                                                                            | очень редко                                      | иногда                                           | практически все время                 |
| Т0 | <b>Я легко могу сесть и расслабиться.</b>                                                     |                                                  |                                                  |                                       |
|    | определенно, это так                                                                          | наверное, это так                                | лишь изредка это так                             | совсем не могу                        |
| ДЗ | <b>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно.</b>                                     |                                                  |                                                  |                                       |
|    | почти все время                                                                               | часто                                            | иногда                                           | совсем нет                            |
| Т0 | <b>Я испытываю внутренне напряжение или дрожь.</b>                                            |                                                  |                                                  |                                       |
|    | совсем нет                                                                                    | иногда                                           | часто                                            | очень часто                           |
| ДЗ | <b>Я не слежу за своей внешностью.</b>                                                        |                                                  |                                                  |                                       |
|    | определенно так                                                                               | я не уделяю этому столько времени, сколько нужно | может быть, я стал меньше уделять этому внимания | я слежу за собой так же, как и раньше |
| ТЗ | <b>Я не могу усидеть на месте, словно мне постоянно нужно двигаться.</b>                      |                                                  |                                                  |                                       |
|    | определенно, это так                                                                          | наверное, это так                                | лишь в очень малой степени                       | совсем не способен                    |
| Д0 | <b>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения.</b> |                                                  |                                                  |                                       |
|    | точно так, как и обычно                                                                       | да, но не в той степени, как раньше              | значительно меньше, чем раньше                   | совсем не считаю                      |
| ТЗ | <b>У меня бывает внезапное чувство паники.</b>                                                |                                                  |                                                  |                                       |
|    | действительно, очень часто                                                                    | довольно часто                                   | не так уж часто                                  | совсем не бывает                      |
| Д0 | <b>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио-или телепрограммы.</b>        |                                                  |                                                  |                                       |
|    | часто                                                                                         | иногда                                           | редко                                            | очень редко                           |

## Приложение Е Анкета для врачей «Клинический фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертония»

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeTdeV4qiTnghG8QoWWtRkQsQmhGJzRy6BU3jgy7LBdJf9wA/viewform?usp=sf\\_link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeTdeV4qiTnghG8QoWWtRkQsQmhGJzRy6BU3jgy7LBdJf9wA/viewform?usp=sf_link)



*Головная боль часто встречается у пациентов с артериальной гипертонией. Но ее происхождение может быть различным, что влияет на тактику лечения и его эффекты. Цель настоящего анкетирования: усовершенствование медицинской помощи людям, страдающим артериальной гипертонией. Пожалуйста, ответьте на ряд вопросов.*

**1. Ваша специальность:**

- неврология
- кардиология
- общая врачебная практика
- терапия
- другое

**2. Стаж работы по специальности (в годах):**

\_\_\_\_\_

**3. Врачебная категория:**

- нет
- вторая
- первая
- высшая

**4. Научная степень:**

- нет
- кандидат медицинских наук
- доктор медицинских наук

**5. Ученое звание:**

- нет
- доцент
- профессор

**6. Место работы:**

- поликлиника (амбулатория)
- стационар

**7. Ваш пол:**

- муж
- жен

**8. Ваш возраст (полных лет):**

\_\_\_\_\_

**9. Населенный пункт, в котором Вы работаете:**

\_\_\_\_\_

**10. Сколько пациентов Вы принимаете в среднем за день?**

\_\_\_\_\_

### Диагностика головной боли

**Как часто к Вам обращаются пациенты с жалобами на головную боль?**

- ежедневно - еженедельно - ежемесячно
- ежеквартально - эпизодически

**Используете ли Вы в своей работе Международную классификацию головных болей (МКГБ)?**

- да, использую всегда
- да, использую редко
- нет, не считаю нужным
- нет, т.к. не знаю о ней

**Знаете ли Вы о выходе нового (III) пересмотра МКГБ?**

- да - нет

**С какими заболеваниями/состояниями чаще ассоциирована головная боль у Ваших пациентов? Выберите три наиболее частых причины.**

- дисциркуляторная энцефалопатия
- остеохондроз с цефалгическим синдромом
- вегетососудистая дистония
- гипертензионно-гидроцефалический синдром
- посттравматическая головная боль
- головная боль, связанная с артериальной гипертонией
- головная боль напряжения
- мигрень

**Как часто Вы назначаете следующие дополнительные инструментальные методы диагностики пациентам с жалобами на головную боль?**

(оцените от 0 до 5: если 1 – 0-20%, 2 – 21-40%, 3 – 41-60%, 4 – 61-80%, 5 – 81-100%):

- Компьютерная томография головного мозга
- Магнитно-резонансная томография головного мозга
- Магнитно-резонансная томография шейного и грудного отдела позвоночника
- Реоэнцефалография
- Электроэнцефалограмма
- Транскраниальная доплерография
- Дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи
- Суточный мониторинг артериального давления
- Суточная пульсоксиметрия
- Кардиореспираторный мониторинг

**Как часто Вы бы назначали эти дополнительные методы диагностики пациентам с жалобами на головную боль, если бы у Вас была возможность их проведения в любом необходимом, по Вашему мнению, случае (без учета месячных квот и т.д.)?**

(оцените от 0 до 5: если 1 – 0-20%, 2 – 21-40%, 3 – 41-60%, 4 – 61-80%, 5 – 81-100%):

- Компьютерная томография головного мозга
- Магнитно-резонансная томография головного мозга
- Магнитно-резонансная томография шейного и грудного отдела позвоночника
- Реоэнцефалография
- Электроэнцефалограмма
- Транскраниальная доплерография
- Дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи
- Суточный мониторинг артериального давления
- Суточная пульсоксиметрия
- Кардиореспираторный мониторинг

**Как часто Вы используете следующие неинструментальные методы обследования при работе с пациентами с жалобами на головную боль?**

(оцените от 0 до 5: если 1 – 0-20%, 2 – 21-40%, 3 – 41-60%, 4 – 61-80%, 5 – 81-100%):

- Пальпация перикраниальных мышц
- Журнал головной боли
- Опросник качества сна
- Нейropsychологическое тестирование тревоги и депрессии

**Измеряете ли Вы артериальное давление пациентам с жалобами на головную боль?**

- да (при каждой консультации/осмотре пациента)
- да (только на первичной консультации/осмотре)
- да (по показаниям, при наличии дополнительных жалоб или отягощенном анамнезе по гипертонической болезни)
- нет

**Проводите ли Вы пульсоксиметрию пациентам с жалобами на головную боль?**

- да (на каждой консультации/осмотре)
- да (только на первичной консультации/осмотре)
- да (по показаниям, при наличии дополнительных жалоб или отягощенном анамнезе по нарушениям дыхания во сне)
- нет

**Оцените степень нуждаемости пациентов с головной болью в дополнительной консультации узких специалистов при первичном приеме у участкового терапевта / врача общей врачебной практики: (если 1 – 0-20%, 2 – 21-40%, 3 – 41-60%, 4 – 61-80%, 5 – 81-100%):**

- Невролог
- Кардиолог
- Офтальмолог
- Оториноларинголог
- Нейрохирург
- Остеопат
- Мануальный терапевт
- Психотерапевт / медицинский психолог
- Психиатр

### Диагностика головной боли напряжения

**Ставите ли Вы диагноз «головная боль напряжения» своим пациентам?**

- да - нет

**Как часто Вы ставите диагноз головная боль напряжения?**

- ежедневно (укажите среднее число первичных диагнозов ГБН в день \_\_\_\_\_ )
- еженедельно (укажите среднее число первичных диагнозов ГБН в неделю \_\_\_\_\_ )
- ежемесячно (укажите среднее число первичных диагнозов ГБН в месяц \_\_\_\_\_ )
- ежеквартально (укажите среднее число первичных диагнозов ГБН в квартал \_\_\_\_\_ )
- эпизодически
- никогда не ставил

**Если Вы ставите диагноз головная боль напряжения – это чаще основное или сопутствующее заболевание?**

- основное
- сопутствующее

### Лечение головной боли напряжения

**Какую физическую активность Вы обычно рекомендуете пациентам с головной болью напряжения:**

- не даю рекомендаций по физической активности
- покой
- умеренная
- интенсивная

**Какую диету Вы обычно рекомендуете пациентам с головной болью напряжения:**

- не даю рекомендаций по диете
- кетогенная
- безглютеновая
- триптофановая

**Какой лекарственный препарат Вы бы назначили пациенту с частой эпизодической головной болью напряжения для купирования эпизода головной боли?**

- ибупрофен
- цитрамон
- актовегин
- парацетамол
- метамизол натрия
- мексидол
- пирроцетам

**Знаете ли Вы современные критерии постановки диагноза «головная боль напряжения»?**

- да, знаю - не уверен - нет, не знаю

**Какое из описаний головной боли подходит под критерии головной боли напряжения?**

- двусторонняя, пульсирующая, выраженной интенсивности, усиливающаяся от обычной физической нагрузки
- односторонняя, сжимающая, умеренной интенсивности, не усиливающаяся от обычной физической нагрузки

**Какой дополнительный критерий исключает диагноз головная боль напряжения?**

- светобоязнь
- звукобоязнь
- тошнота
- рвота

**Выберите три наиболее эффективных, с Вашей точки зрения, метода немедикаментозной профилактической терапии эпизодической и хронической головной боли напряжения:**

- занятия плаванием
- регулярные тренировки в тренажерном зале
- иглорефлексотерапия
- нормализация режима сон-бодрствование
- прогулки на свежем воздухе
- когнитивно-поведенческая терапия
- метод электромиографической биологической обратной связи
- мануальная терапия
- физиотерапия

**Какой лекарственный препарат Вы бы назначили пациенту с хронической головной болью напряжения с целью профилактической медикаментозной терапии?**

- эсциталопрам
- амитриптилин
- венлафаксин
- атомоксетин
- амантадин
- карбомазепин

**Ведение пациентов с клиническим фенотипом  
«головная боль напряжения и артериальная гипертония»**

**Если наблюдаемый Вами пациент страдает артериальной гипертонией, то обсуждаются ли с ним причины развития головной боли?**

- да, только при первичном обращении
- да, всегда
- да, иногда
- нет, никогда

**Знакомо ли Вам понятие «клинический фенотип»?**

- да - сомневаюсь - нет

**Знаете ли Вы о существовании клинического фенотипа «головная боль напряжения + артериальная гипертония»?**

- да - сомневаюсь - нет

**В каком проценте случаев Ваши пациенты достигают целевых значений артериального давления?**

**Выберите два наиболее значимых триггера подъема артериального давления у наблюдаемых Вами пациентов?**

- психоэмоциональный стресс
- интенсивная физическая нагрузка
- нарушение сна
- головная боль
- прием препаратов

**Выберите три наиболее значимых триггера развития головной боли у Ваших пациентов?**

- психоэмоциональный стресс
- длительное вынужденное положение
- духота
- недостаточный сон
- избыточный сон
- изменение метеоусловий
- яркий свет, блеск, мерцание
- шум
- вестибулярные нагрузки (н-р, карусели)
- подъем тяжестей

**Связывают ли Ваши пациенты головную боль с повышением артериального давления?**

- да, всегда
- да, иногда
- нет, никогда

**Ведут ли Ваши пациенты Дневник головной боли?**

- не назначаю
- да, все (регулярно)
- да, все (нерегулярно)
- да, некоторые (регулярно)
- да, некоторые (нерегулярно)
- нет (назначаю, но не ведут)

**Ведут ли Ваши пациенты Дневник артериального давления?**

- не назначаю
- да, все (регулярно)
- да, все (нерегулярно)
- да, некоторые (регулярно)
- да, некоторые (нерегулярно)
- нет (назначаю, но не ведут)

**Какие из ниже перечисленных гипотензивных препаратов наиболее безопасны для пациентов с клиническим фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертония»?**

- |              |             |
|--------------|-------------|
| - гипотиазид | - эналаприл |
| - бисопролол | - лозартан  |

**Какие из ниже перечисленных препаратов, применяемых в лечении боли, наиболее безопасны для пациентов с клиническим фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертония»?**

- |                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| - ацетилсалициловая кислота |              |
| - целекоксиб                | - габапентин |
| - декскетопрофен            | - ибупрофен  |

**Оцените от 1 до 5 баллов следующие показатели (в Вашем регионе):**

- Соответствие оказываемой медицинской помощи стандартам лечения
- Доступность в аптечной сети лекарственных препаратов для лечения головной боли без рецепта врача
- Доступность в аптечной сети лекарственных препаратов для лечения головной боли по рецепту врача
- Наличие узких квалифицированных специалистов по лечению боли в Вашем регионе
- Возможность применения немедикаментозной профилактики головной боли (наличие квалифицированных специалистов для проведения иглорефлексотерапии, ботулинотерапии, массажа, ЛФК и др.)
- Назначение медикаментозной профилактической терапии головной боли
- Просветительская работа среди пациентов и членов их семьи
- Помощь комплексная (консультирование и ведение несколькими специалистами)
- Психологическая и эмоциональная поддержка пациентов с головной болью

**Какие мероприятия, на Ваш взгляд, наиболее необходимы для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни больных с фенотипом «головная боль напряжения + артериальная гипертензия»?**

(если: 1 – наименее важно, 5 – наиболее важно)

- Учебное пособие для врачей
- Школа головной боли для врачей
- Школа головной боли для пациентов
- Освещение вопросов коморбидности головной боли и артериальной гипертензии на конференциях
- Секция «головная боль» на Школах для пациентов с артериальной гипертензией

**Приложение Ж Влияние лекарственных средств, применяемых для лечения головной боли напряжения и артериальной гипертонии, на компоненты фенотипа**

Таблица Ж1 – Гипотензивные лекарственные средства, Таблица Ж2 – Лекарственные средства, применяемые при ассоциированные с риском развития головной боли [16]      лечения ГБН, и их влияние на артериальное давление [16]

| Фармакологическая группа                         | Лекарственное средство | НР – головная боль |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента     | Эналаприл              | ++                 |
|                                                  | Периндоприл            | +                  |
|                                                  | Спираприл              | ++                 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны) | Лозартан               | ++                 |
|                                                  | Эпросартан             | +++                |
|                                                  | Валсартан              | ++                 |
|                                                  | Ирбесартан             | ++                 |
|                                                  | Кандесартан            | +                  |
| Бета-адреноблокаторы                             | Пропранолол            | ++                 |
|                                                  | Метопролол             | ++                 |
|                                                  | Бисопролол             | ++                 |
|                                                  | Карведилол             | +                  |
|                                                  | Небиволол              | ++                 |
| Антагонисты кальция                              | Нифедипин              | ++                 |
|                                                  | Амлодипин              | ++                 |
|                                                  | Верапамил              | ++                 |
|                                                  | Дилтиазем              | ++                 |
| Диуретики                                        | Гипотиазид             | +                  |
|                                                  | Индапамид              | +                  |

*Примечание: «+» – очень редко; «++» – редко, «+++» – часто*

| Фармакологическая группа                          | Лекарственное средство    | НР – влияние на уровень АД                                                   |
|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| НПВС (неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2) | Ацетилсалициловая кислота | -                                                                            |
|                                                   | Ибупрофен                 | При длительном применении ↑ АД (частота неизвестна)                          |
|                                                   | Напроксен                 | -                                                                            |
|                                                   | Диклофенак                | -                                                                            |
|                                                   | Декскетопрофен            | ↑ АД                                                                         |
| Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2          | Мелоксикам                | ↑ АД (нечасто)                                                               |
|                                                   | Пироксикам                | -                                                                            |
|                                                   | Целекоксиб                | ↑ АД                                                                         |
|                                                   | Эторикоксиб               | ↑ АД                                                                         |
| Антидепрессанты                                   | Амитриптилин              | Ортостатическая гипотензия, лабильность АД                                   |
|                                                   | Миртазапин                | -                                                                            |
|                                                   | Венлафаксин               | ↑ АД (при длительном приеме нивелируется), иногда ортостатическая гипотензия |
| Противоэпилептические препараты                   | Топирамат                 | Ортостатическая гипотензия                                                   |
|                                                   | Габапентин                | ↑ АД                                                                         |
| Миорелаксант                                      | Тизанидин                 | Редко ↓ АД                                                                   |