

На правах рукописи

**Алябьева Полина Викторовна**

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

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Красноярск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Шнайдер Наталья Алексеевна**

**Официальные оппоненты:**

**Алексеева Татьяна Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Николаева Татьяна Яковлевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «19» марта 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.03 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. тел. +7(391) 212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России <https://krasgmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета 21.2.013.03

доктор медицинских наук, доцент

**Можейко Елена Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В клинической практике неврологов и терапевтов коморбидность (Оганов Р.Г. и соавт., 2017) головной боли и артериальной гипертензии (АГ) – частое явление (Парфенов В.А. и соавт., 2018; Осипова В.В., 2020; Табеева Г.Р. и соавт., 2022). До 85 % пациентов с АГ предъявляют жалобы на головную боль (Токарь О.О. и соавт., 2020), а у 2/3 пациентов с головной болью в анамнезе есть АГ (Ракитова А.В. и соавт., 2022). Причем среди пациентов с головной болью напряжения (ГБН) частота встречаемости АГ выше (Парфенов В.А. и соавт., 2019), чем среди пациентов с мигренью (Табеева Г.Р. и соавт., 2015; Антропова О.Н. и соавт., 2022). Несмотря на наличие в последней редакции Международной классификации головных болей третьего пересмотра (МКГБ-III, 2018) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018) четких критериев постановки диагноза ГБН, понятие «гипертонической головной боли», по-прежнему, существует: врачи первичного звена допускают ошибки в дифференциальной диагностике ГБН и вторичных головных болей у пациентов с АГ (Табеева Г.Р. и соавт., 2022), а пациенты с АГ часто ориентируются на наличие головной боли в качестве критерия оценки уровня своего артериального давления (АД) без применения тонометра (Парфенов В.А. и соавт., 2018). Взаимосвязь между ГБН и АГ может быть обусловлена общими экзо-/эндогенными факторами (Петрова М.М. и соавт., 2020), а также общими патофизиологическими механизмами (Tsai C.Y. et al., 2018). Однако, кумулятивная оценка вклада генетических и внешнесредовых предикторов (факторов окружающей среды, триггеров ГБН и АГ) нуждается в пересмотре.

**Степень разработанности темы.** Одним из ключевых факторов, ведущих к развитию ГБН и ее хронизации, является нарушение равновесия между артериальной и венозной системами кровообращения головного

мозга (Калашников В.И., 2016; Сергеев А.В., 2022). Мышечный спазм нарушает отток венозной крови с возможным переполнением мозговых венозных синусов, что параллельно со спазмом сосудов твердой мозговой оболочки может стимулировать ядра тройничного нерва через тригемино-васкулярный рефлекс (Белимова Л.Н., 2016). Причиной флебогипертензии у пациентов с ГБН также является эндотелиальная дисфункция на фоне изменений в структуре сосудистых стенок мозговых и внемозговых вен (Токарь О.О., 2018). Кроме того, среди пациентов с хронической головной болью частота встречаемости АГ выше, чем среди пациентов с эпизодической (Парфенов В.А. и соавт., 2018), за счет трансформации феномена «гипоалгезия, связанная с гипертонией» как при хронизации головной боли (Coba P. et al., 2018), так и АГ (Sacco M. et al., 2013); особенно при ГБН в отличие от мигрени (Ракитова А.В. и соавт., 2022). Это позволяет предположить, что ГБН у пациентов с АГ имеет сосудистый механизм и связана с вазоконстрикцией и эндотелиальной дисфункцией. Оксид азота (NO) участвует в регуляции интра- и экстракраниального кровообращения, нейротрансмиссии, ноцицептивной обработке, вазодилатации артерий (Гуманова Н.Г., 2021). Синтез NO зависит от функциональной активности трех изоформ синтазы NO (NOS): нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS), кодируемых генами *NOS1*, *NOS2* и *NOS3* (Nasyrova R.F. et al., 2020). Таким образом, NO и NOS, вероятно, являются молекулами-кандидатами на роль связующих звеньев между ГБН и АГ. Научный интерес направлен на поиск генетических биомаркеров изменения экспрессии и функциональной активности NOS, ассоциированных с носительством аллелей риска однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*. Однако результаты таких ранее проведенных одиночных ассоциативных генетических исследований с АГ и первичными головными болями противоречивы (Shnayder N.A. et al., 2021).

**Гипотеза исследования.** 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 «ГБН + АГ» 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, rs7314935 гена *NOS1*; rs2297518, rs2779249 гена *NOS2*; rs1799983, 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 изучена частота встречаемости фенотипа «ГБН + АГ» у трудоспособных пациентов, проживающих в условиях крупного промышленного города. Впервые проведена комплексная оценка генетических и негенетических предикторов развития и характера течения фенотипа «ГБН + АГ». Была установлена прогностическая роль носительства аллельных вариантов rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* как наиболее значимых генетических предикторов развития 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 развития АГ, но не фенотипа «ГБН + АГ» в исследуемой популяции. Была установлена прогностическая роль тревоги как дополнительного предиктора развития 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 фенотипа «ГБН + АГ» в неврологической и терапевтической практике на основании метода анкетирования специалистов. Теоретически обоснованы и разработаны предложения по усовершенствованию лечебно-диагностической помощи и диспансерного наблюдения пациентов

с АГ с высоким риском развития фенотипа «ГБН + АГ» на региональном уровне. Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО и в клинической работе отделения общей врачебной практики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, а также в работе КГБУЗ КМБ № 2; КГБУЗ КГП № 4; КГБУЗ КМП № 5 (г. Красноярск).

**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 фенотипа «ГБН + АГ» у лиц молодого и среднего возраста европейского происхождения, проживающих в крупном промышленном городе СФО (г. Красноярск).

**Степень достоверности и апробация результатов.** В работу включен достаточный объем выборки (91 человек), использованы адекватные методы статистической обработки с помощью лицензионных программ SPSS Statistics, MS Excel. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Материалы исследования были представлены на 28 конференциях и конгрессах, включая The 19th International Headache Congress (ИНС) & 15th European Headache Federation Congress (онлайн, 08.09.2021); XI Международный форум кардиологов и терапевтов (Астрахань, 23.03.2022); The 19th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine Psychosomatic medicine and multi morbidity in a pandemic (Иркутск, 23.08.2022); XIX Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2023: современное состояние проблемы» (онлайн, 23.03.2023), Всероссийский конгресс с международным участием «Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике» (Санкт-Петербург, 26.05.2023), XXX Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 21.09.2023).

Опубликовано 15 печатных работ, из них в журналах, включенных в перечень ВАК РФ (К1-2) – 7, Scopus и Web of Science (Q1-2) – 5, методические рекомендации для врачей – 1. Диссертация является самостоятельным трудом по основному плану научно-исследовательской работы, номер государственной регистрации НИОКТР № 122030300108-6.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, отделения общей врачебной практики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Молекулярно-генетические исследования проводились в Лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Работа выполнена в рамках договора о научном сотрудничестве с Институтом персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России.

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.).

Объект исследования – фенотип «ГБН + АГ». Предмет исследования – клинические и генетические предикторы фенотипа «ГБН + АГ». Единица наблюдения – пациенты, страдающие АГ (гипертонической болезнью). Размер выборки рассчитывался по методу номограммы Альтмана (уровень значимости (альфа) – 5 % (0,05) и мощность (1-бета) – 90 % (0,9)). Величина ожидаемой частоты явления в основной группе (развитие фенотипа «ГБН + АГ» у пациентов с АГ) – 59,2 %, в контрольной группе (отсутствие головной боли у больных АГ) – 15,0 % (с учетом проведенного обзора литературы). Величина стандартизированной разницы – 0,91. Так, по номограмме Альтмана количество изучаемых случаев должно было быть не менее 26 в каждой группе. Показатель отсева был выбран равным

10 %. Так, размер выборки каждой группы должен был составлять не менее 29 участников в каждой, чтобы выявить различия между группами.

Критерии включения в исследование: лица среднего (от 45 до 65 лет) возраста; жители г. Красноярска; выполнение требований протокола исследования; подписанное информированное согласие участника исследования. Критерии исключения из исследования: коморбидные заболевания: сахарный диабет, хроническая болезнь почек; возраст до 45 лет и старше 65 лет; жители других регионов Красноярского края; низкий комплаенс (отказ выполнять настоящий протокол исследования); отказ от подписания информированного согласия участника исследования. Основная группа (30 пациентов с фенотипом «ГБН + АГ») (средний возраст –  $52,7 \pm 5,7$  лет). Критерии включения: подтвержденные клинические диагнозы – гипертоническая болезнь 1–2 степени, I–III стадии и ГБН. Критерия исключения: симптоматическая АГ; пациенты без головной боли или с другими типами головной боли. Сопоставимая группа – 30 пациентов с АГ (средний возраст –  $53,5 \pm 7,1$  лет). Критерии включения: подтвержденный клинический диагноз – гипертоническая болезнь 1–2 степени, I–III стадии; пациенты без головной боли. Критерии исключения: симптоматическая АГ; ГБН или другой тип головной боли. Контрольная группа – 31 здоровый доброволец (средний возраст –  $52,7 \pm 6,7$  лет). Группы были сопоставимы между собой по возрасту ( $p > 0,05$ ).

Этапы работы: 1 – проспективный скрининг ГБН у пациентов с АГ; 2 – анализ собственных клинических наблюдений пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» за период 2020-2022 гг.; 3 – статистическая обработка результатов, разработка персонализированного алгоритма оценки риска развития фенотипа «ГБН + АГ» и его внедрение на региональном уровне.

Методы: анамнестический; клинический (соматический и неврологический осмотр, антропометрия); клинико-генеалогический; нейропсихологический (тест Спилбергера, шкала эмоциональной возбудимости (ШЭВ), самооценка тревожности, фрустрированности, агрессивности и ригидности (ТФАР), шкала депрессии и тревоги Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии); лабораторный (молекулярно-генетическое тестирование); анкетирование врачей. 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).

База данных сформирована в MS Excel 2013, анализ проведен в SPSS Statistics (версия 22.0) и онлайн-калькулятора «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/>). Для количественных показателей рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, медиану, перцентили, а для их сравнения использовали методы параметрической статистики – t-критерий Стьюдента, и непараметрической статистики – критерий Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллиса. Для качественных показателей – абсолютные и относительные значения, процентные доли, ошибки долей, для определения их отличий – критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Принятый уровень значимости  $p < 0,05$ . Распределение генотипов по исследуемым полиморфным аллельным вариантам проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга. При попарном сравнении частот аллелей, генотипов использовали критерий  $\chi^2$ . Если ожидаемые частоты были менее 5 – точный критерий Фишера. Риск развития фенотипа «ГБН + АГ», а также АГ оценивали в значениях показателя отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ, 95 % ДИ).

## Собственные результаты исследования

**Анкетирование врачей** прошло 59 специалистов (25 терапевтов и 34 невролога). Отмечена высокая приверженность респондентов (51 врач, 86,5 %) к использованию МКГБ в реальной клинической практике (33 невролога (97 %) против 18 терапевтов (72 %),  $p = 0,000104$ ). Более половины всех респондентов (55,9 %) сообщили, что они знают о современном пересмотре МКГБ. Треть участников анкетирования (39 %) не уверены в своих знаниях современных критериев ГБН, статистически значимо чаще это были терапевты (16 терапевтов (64,0 %) против 7 неврологов (20,6 %),  $p = 0,00017$ ). При объективной оценке знаний критериев МКГБ-III правильный вариант описания возможных характеристик ГБН («односторонняя, сжимающая, умеренной интенсивности, не усиливающаяся от обычной физической нагрузки») выбрали 24 врача (40,7 %), а неправильный («двухсторонняя, пульсирующая, выраженной интенсивности, усиливающаяся от обычной физической нагрузки») – 35 врачей (59,3 %,  $p = 0,15$ ).

Самым популярным инструментальным методом диагностики головной боли у гипертоников явился СМАД ( $p = 0,49$ ), что подтверждает актуальность фенотипа «ГБН + АГ» в практике респондентов.

Диагностика первичных головных болей – исключительно клиническая, поэтому назначение инструментальных методов рекомендуется экспертами (Осипова В.В., 2020; Табеева Г.Р. и соавт., 2022) только в случае наличия «красных флагов» при сборе анамнеза, что составляет около 10 % случаев. Однако, около половины респондентов превышали это пороговое значения при ведении пациентов с жалобами на головную боль, включая назначение МРТ головного мозга и дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи (6 терапевтов (24 %) против 25 неврологов (73,5 %),  $p = 0,000071$ , и 13 терапевтов (52 %) против 20 неврологов (58,8 %),  $p = 0,41$ , соответственно).

Препаратом выбора купирования эпизода ГБН является ибупрофен, с этим согласны более половины респондентов (59,3 %), статистически значимо реже – терапевты (10 терапевтов (40,0 %) против 25 неврологов (75,5 %),  $p = 0,029$ ). Для медикаментозной профилактики пациентам с частой эпизодической и хронической формами ГБН препаратом выбора является амитриптилин. Различий в ответах о выборе препарата для профилактической терапии не было: процент правильного ответа – 50,8 % (14 терапевтов (56,0 %) против 16 неврологов (47,0 %),  $p = 0,57$ ).

Около 70 % участников отметили, что знакомы с понятием «клинический фенотип». Однако, о распространенном клиническом фенотипе «ГБН + АГ» знали лишь 45,8 % (9 терапевтов (36,0 %) против 18 неврологов (52,9 %),  $p = 0,36$ ).

Статистически значимых различий между выбором гипотензивных препаратов при фенотипе «ГБН + АГ» терапевтами и неврологами не было. Большинство респондентов чаще назначают гипотензивные препараты, которые «редко» вызывают нежелательные реакции в виде головной боли: эналаприл – 30,5 % ( $p = 0,87$ ); бисопролол – 25,4 % ( $p = 0,54$ ); лозартан – 37,3 % ( $p = 0,76$ ). В тоже время, больше трети участников выбрали нерекомендуемые при фенотипе «ГБН + АГ» обезболивающие препараты: целекоксиб (18,6 %,  $p = 0,97$ ); габапентин (18,6 %,  $p = 0,74$ ). Хотя, согласно инструкции к этим препаратам, их назначение сопряжено с высокой частотой лекарственно-индуцированного повышения АД.

**Общая характеристика пациентов** показана в таблице 1.

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика пациентов

Характеристика (M ± σ)	ГБН + АГ	АГ	p
Стаж АГ	12,4 ± 12,4	15,8 ± 9,9	0,060
Возраст дебюта АГ	40,6 ± 11,7	37,8 ± 11,5	0,216
Стаж ГБН	15,3 ± 11,2		
Возраст дебюта ГБН	37,5 ± 10,4		

Триггеры повышения АД в группах сравнения представлены в таблице 2. Ведущими триггерами эпизода ГБН у пациентов с исследуемым фенотипом являлись стресс (73,3 %) и позднее напряжение (66,7 %), реже – изменение метеоусловий (56,7 %) и нарушения режима сна (30,0 %). Кроме того, трое пациентов (10,0 %) с фенотипом дополнительно указали повышение АД, как триггер эпизода ГБН.

Таблица 2 – Триггеры повышения АД

Триггер (%)	Общая выборка	ГБН + АГ	АГ	p
Стресс	55,0	60,0	50,0	0,51
Физическая нагрузка	41,7	36,7	53,4	0,51
Головная боль	36,7	60,0	13,4	<b>0,002</b>
Нарушения сна	35,0	36,7	33,4	0,83

Оценивались пять традиционных факторов риска АГ и ГБН (алкоголь, курение, употребление соли, низкая физическая активность, ожирение), из которых статистически значимые отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Факторы риска АГ и ГБН

Характеристика (%)	<sup>1</sup> ГБН + АГ	<sup>2</sup> АГ	<sup>3</sup> Контроль	p <sub>1,2,3</sub>
Низкая физическая активность (ФА)	43,3	20,0	16,1	<b>0,034</b> <i>p<sub>1,2</sub> = 0,047; p<sub>1,3</sub> = 0,02</i>
Умеренная ФА	46,7	53,3	51,6	0,866
Интенсивная ФА	10,0	26,7	32,3	0,101
Первая степень ожирения	26,7	30,0	9,7	0,12
Вторая степень ожирения	26,7	16,7	3,2	<b>0,039</b> <i>p<sub>1,2</sub> &gt; 0,05; p<sub>1,3</sub> = 0,01</i>
Третья степень ожирения	16,7	6,7	0,0	<b>0,049</b> <i>p<sub>1,2</sub> &gt; 0,05; p<sub>1,3</sub> = 0,018</i>

**Нейропсихологическое тестирование тревоги и депрессии** было проведено 63 участникам исследования (основная группа – 19, сопоставимая группа – 23, контрольная группа – 21).

По ШЭВ оценивался нейротизм как показатель эмоциональной неустойчивости личности. Так как основным изучаемым триггером ГБН является тревога, уровень нейротизма рассматривался как фактор

предрасположенности личности к развитию тревожно-депрессивных расстройств. В результате, эмоциональная возбудимость среди пациентов основной группы ( $10,2 \pm 1,4$ ) была статистически значимо выше, чем в контрольной ( $6,3 \pm 1,1$ ;  $p = 0,042$ ) и сопоставимой ( $6,4 \pm 0,7$ ;  $p = 0,039$ ) группах. Тревожность как индивидуальная особенность личности оценивалась также по шкале самооценки «ТФАР». Уровень тревожности у пациентов с фенотипом ( $7,9 \pm 0,9$ ) был статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $5,2 \pm 0,8$ ;  $p = 0,031$ ), что соответствует результатам ШЭВ.

Опросник Спилбергера использовался для оценки как личностной, так и ситуативной тревожности. Под ситуативной тревожностью понималось текущее психическое состояние, под личностной – предрасположенность человека к данному состоянию. Уровень личностной тревожности был статистически значимо выше только у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» ( $43,7 \pm 1,9$ ) по сравнению с контролем ( $37,8 \pm 1,5$ ;  $p = 0,018$ ), что согласуется с результатами ШЭВ и ТФАР, и подтверждает взаимосвязь между эмоциональной лабильностью (уровнем нейротизма), личностной тревожностью, тревожно-депрессивными расстройствами и ГБН у пациентов с АГ. Уровень же ситуативной тревожности был значимо выше как у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» ( $40,1 \pm 2,5$ ;  $p = 0,021$ ), так и у пациентов с АГ без ГБН ( $37,6 \pm 1,7$ ;  $p = 0,022$ ), по сравнению с контролем ( $32,6 \pm 1,4$ ). В то время как статистически значимых различий между основной и сопоставимой группами не было ( $p = 0,528$ ).

Кроме того, уровень тревоги у пациентов с фенотипом «ГБН + АГ» ( $7,4 \pm 0,9$  и  $16,1 \pm 2,4$ ) был статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $4,7 \pm 0,5$  и  $3,5 \pm 0,7$ ) по Госпитальной шкале тревоги и шкале тревоги Бека ( $p = 0,017$  и  $p = 0,00003$ ). Кроме того, по шкале тревоги Бека установлен более высокий уровень тревоги у пациентов с АГ без ГБН ( $10,4 \pm 1,9$ ) по сравнению с контролем ( $p = 0,003$ ), что согласуется с показателями ситуативной тревожности по тесту Спилбергера.

**Молекулярно-генетическое тестирование.** Исследованы межгрупповые различия частоты аллелей и генотипов изученных ОНВ (таблица 4). Показана ассоциация аллельных вариантов ОНВ rs3782218 и rs7314935 гена *NOS1* с развитием фенотипа «ГБН + АГ», а rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2*, а также rs1799983 гена *NOS3* с развитием АГ, но не фенотипа «ГБН + АГ». Ассоциации rs2070744 гена *NOS3* с развитием исследуемых заболеваний не найдено.

Таблица 4 – Частота носительства аллелей и генотипов изучаемых ОНВ генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3* в группах сравнения. *Примечание: представлены только статистически значимые межгрупповые различия ГБН + АГ – n = 30; АГ – n = 30; контроль – n = 31.*

Аллель, генотип	Случаи (абс., %)	Контроли (абс., %)	$\chi^2$	P	ОШ, абс.	95 % ДИ
<b>rs3782218 гена <i>NOS1</i></b>						
	ГБН + АГ	Контроль				
<i>C</i>	44 (73,3)	61 (98,4)	15,959	<b>0,000065</b>	0,05	0,01 – 0,35
<i>T</i>	16 (26,7)	1 (1,6)			<b>22,18</b>	<b>2,84 – 173,54</b>
<i>CC</i>	16 (53,3)	30 (96,8)	15,556	<b>0,000419</b>	0,04	0,01 – 0,32
<i>CT</i>	12 (4,0)	1 (3,2)			<b>20,0</b>	<b>2,4 – 166,97</b>
<i>TT</i>	2 (6,7)	0 (0)			-	-
	ГБН + АГ	АГ				
<i>C</i>	44 (73,3)	55 (91,7)	6,984	<b>0,008</b>	0,25	0,09 – 0,74
<i>T</i>	16 (26,7)	5 (8,3)			<b>4,0</b>	<b>1,36 – 11,77</b>
<i>CC</i>	16 (53,3)	25 (83,3)	6,858	<b>0,032</b>	0,23	0,07 – 0,76
<i>CT</i>	12 (40,0)	5 (16,7)			<b>3,33</b>	<b>0,99 – 11,14</b>
<i>TT</i>	2 (6,7)	0 (0)			-	-
<b>rs7314935 гена <i>NOS1</i></b>						
	ГБН + АГ	Контроль				
<i>G</i>	48 (80,0)	57 (91,9)	3,622	0,057	0,35	0,12 – 1,067
<i>A</i>	12 (20,0)	5 (8,1)			2,85	0,94 – 8,66
<i>GG</i>	18 (60,0)	26 (83,9)	4,322	<b>0,038</b>	0,61	0,09 – 0,96
<i>GA</i>	12 (40,0)	5 (16,1)			<b>3,47</b>	<b>1,04 – 11,56</b>
<i>AA</i>	0 (0)	0 (0)			-	-

Аллель, генотип	Случаи (абс., %)	Контроли (абс., %)	$\chi^2$	P	ОШ, абс.	95 % ДИ
<b>rs2297518 гена NOS2</b>						
	ГБН + АГ	Контроль				
<i>G</i>	47 (78,3)	59 (95,2)	7,578	<b>0,006</b>	0,18	0,05 – 0,67
<i>A</i>	13 (21,7)	3 (4,8)			<b>5,44</b>	<b>1,46 – 20,21</b>
<i>GG</i>	19 (63,3)	28 (90,3)	6,709	<b>0,035</b>	0,19	0,05 – 0,75
<i>GA</i>	9 (30,0)	3 (9,7)			<b>4,0</b>	<b>0,96 – 16,61</b>
<i>AA</i>	2 (6,7)	0 (0)			-	-
	АГ	Контроль				
<i>G</i>	42 (70,0)	59 (95,2)	13,547	<b>0,000223</b>	0,12	0,03 – 0,43
<i>A</i>	18 (30,0)	3 (4,8)			<b>8,43</b>	<b>2,33 – 30,46</b>
<i>GG</i>	14 (46,7)	28 (90,3)	13,772	<b>0,001</b>	0,09	0,02 – 0,38
<i>GA</i>	14 (46,7)	3 (9,7)			<b>8,17</b>	<b>2,03 – 32,79</b>
<i>AA</i>	2 (6,6)	0 (0)			-	-
<b>rs2779249 гена NOS2</b>						
	ГБН + АГ	Контроль				
<i>C</i>	39 (65,0)	53 (85,5)	6,9	<b>0,009</b>	0,32	0,13 – 0,76
<i>A</i>	21 (35,0)	9 (14,5)			<b>3,17</b>	<b>1,31 – 7,67</b>
<i>CC</i>	13 (43,35)	22 (71,0)	7,027	<b>0,03</b>	0,31	0,11 – 0,9
<i>CA</i>	13 (43,35)	9 (29,0)			<b>1,87</b>	<b>0,65 – 5,39</b>
<i>AA</i>	4 (13,3)	0 (0)			-	-
	АГ	Контроль				
<i>C</i>	40 (66,7)	53 (85,5)	5,958	<b>0,015</b>	0,34	0,14 – 0,83
<i>A</i>	20 (33,3)	9 (14,5)			<b>2,94</b>	<b>1,21 – 7,15</b>
<i>CC</i>	14 (46,7)	22 (71,0)	6,192	<b>0,045</b>	0,36	0,12 – 1,03
<i>CA</i>	12 (40,0)	9 (29,0)			<b>1,63</b>	<b>0,56 – 4,73</b>
<i>AA</i>	4 (13,3)	0 (0)			-	-
<b>rs1799983 гена NOS3</b>						
	ГБН + АГ	Контроль				
<i>G</i>	43 (71,7)	56 (90,3)	6,937	<b>0,008</b>	0,27	0,1 – 0,75
<i>T</i>	17 (28,3)	6 (9,7)			<b>3,69</b>	<b>1,34 – 10,15</b>
<i>GG</i>	15 (50,0)	25 (80,6)	7,064	<b>0,029</b>	0,24	0,08 – 0,75
<i>GT</i>	13 (43,3)	6 (19,4)			<b>3,19</b>	<b>1,01 – 10,03</b>
<i>TT</i>	2 (6,7)	0 (0)			-	-
	АГ	Контроль				
<i>G</i>	36 (60,0)	56 (90,3)	15,119	<b>0,000101</b>	0,16	0,06 – 0,43
<i>T</i>	24 (40,0)	6 (9,7)			<b>6,22</b>	<b>2,32 – 16,7</b>
<i>GG</i>	9 (30,0)	25 (80,6)	16,517	<b>0,000259</b>	0,1	0,03 – 0,34
<i>GT</i>	18 (60,0)	6 (19,4)			<b>6,25</b>	<b>1,98 – 19,78</b>
<i>TT</i>	3 (10,0)	0 (0)			-	-

**Шкала балльной оценки** клинических (негенетических) и генетических предикторов развития фенотипа «ГБН + АГ» (Таблица 5) была разработана с учетом изученных в рамках настоящего исследования и показавших свою статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) предикторов.

Таблица 5 – Шкала балльной оценки предикторов фенотипа «ГБН + АГ». Сумма баллов от 0 до 5 – низкий риск развития фенотипа «ГБН + АГ»; 6-8 баллов – средний риск; 9-14 баллов – высокий риск.

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

**Персонализированный алгоритм** прогнозирования риска развития фенотипа «ГБН + АГ» у пациентов с АГ (Рисунок 1) также был разработан в ходе исследования.

Согласно алгоритму при определении среднего и высокого риска развития фенотипа «ГБН + АГ» пациент с АГ нуждается в диспансерном наблюдении не только у терапевта, 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.

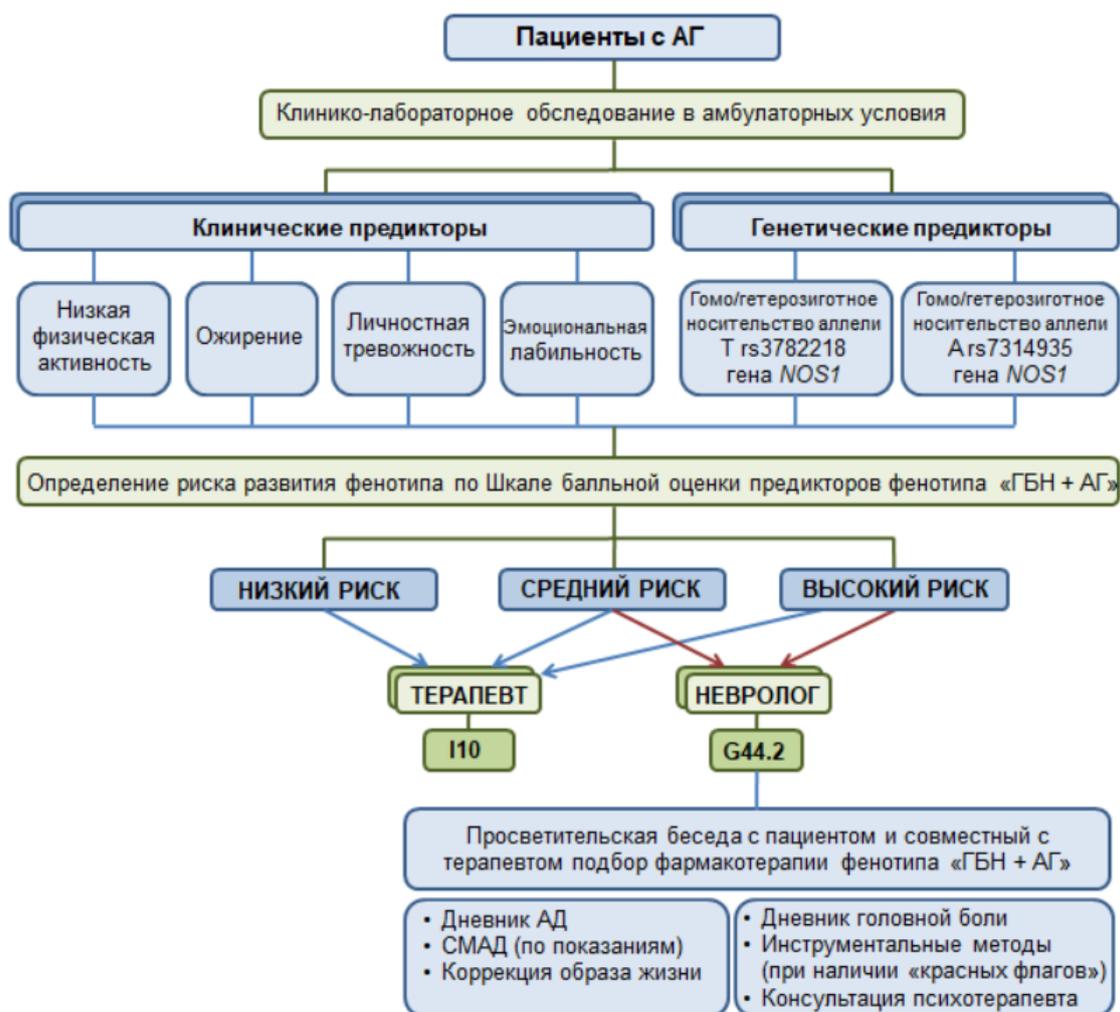


Рисунок 1 – Персонализированный алгоритм прогнозирования риска развития клинического фенотипа «ГБН + АГ» у пациентов с АГ

Внедрение разработанных шкалы, алгоритма и стратегии принятия решений для неврологов при работе с пациентами с высоким риском развития 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 T (ОШ = 22,18) и гетерозиготного генотипа CT (ОШ = 20,0) rs3782218, а также гетерозиготного генотипа GA (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 гипертоников 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Современные представления о патогенезе головной боли напряжения и о механизмах развития фенотипа "головная боль напряжения и артериальная гипертония" / П. В. Москалева, М. А. Храменко, 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.
5. Роль rs2297518 гена *NOS2* 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.
6. Случай поздней диагностики клинического фенотипа "головная боль напряжения и артериальная гипертония" / П. В. Алябьева, М. А. Храменко, Н. А. Шнайдер [и др.]. – DOI 10.51793/OS.2022.25.8.003 // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25, № 7-8. – С. 21–26.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Alyabyeva, P. V. Genetic profiling of the nitric oxide synthases' system in a 55-year-old woman with the tension-type headache and arterial hypertension phenotype: case report / P. V. Alyabyeva. – DOI 10.52667/2712-9179-2022-2-2-84-89 // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2022. – Vol. 2, № 2. – P. 84–89.
14. Alyabyeva, P. V. 17. The personalized algorithm of the tension-type headache and arterial hypertension phenotype diagnosis / P. V. Alyabyeva. – DOI 10.52667/2712-9179-2023-3-1-53-58 // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 53–58.
15. Алябьева П.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Ведение пациентов с клиническим фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»: методические рекомендации для врачей / сост. П. В. Алябьева, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Р. Ф. Насырова ; Красноярский медицинский университет, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. - Красноярск : КрасГМУ, 2023. - 25 с.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
 АД – артериальное давление  
 ГБН – головная боль напряжения  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ЛИГБ – лекарственное-индуцированная головная боль  
 МКГБ – Международная классификация головных болей  
 ОНВ – однонуклеотидный вариант  
 ОШ – отношение шансов