

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**БУКРЕЄВА ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616-004:616.831-052] 616.831-058]-616.8-07-159.9

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ПЕРЕБІГУ**  
**ХРОНІЧНОЇ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ**  
**НАПРУГИ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Юлія БУКРЕЄВА

Науковий керівник – КАЛЬБУС Олександр Іванович,  
доктор медичних наук, професор.

Дніпро – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Букреева Ю.В.* Прогностичні фактори перебігу хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина» - Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2024р.

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету на базі Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова Дніпропетровської обласної ради».

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клінічних та нейропсихологічних характеристик хронічної мігрені (ХМ) та хронічного головного болю напруги (ХГБН).

У дослідженні представлено розв'язання проблеми прогнозування перебігу ХМ та ХГБН на основі отриманих клініко-неврологічних, клініко-анамнестичних та нейропсихологічних даних обстеження хворих із даною патологією.

У дослідження було включено 61 хворого з верифікованим діагнозом «ХМ» або «ХГБН», згідно до критеріїв Міжнародної класифікації головного болю 3 перегляду, 2018 року, та 18 осіб контрольної групи без хронічного головного болю (ХГБ). Перед залученням до дослідження для кожного учасника проводився аналіз критеріїв включення та виключення, які були розроблені заздалегідь на етапі планування дизайну дослідження.

Усі обстеження, що проводились у рамках даної роботи, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету та проведені згідно з письмовою згодою учасників, і відповідно до принципів біоетики, визначених Гельсінською декларацією «Етичні

принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Дисертаційна робота базується на даних комплексного обсерваційного аналітичного дослідження, що включало 79 пацієнтів віком від 22 до 64 років. Медіана віку досліджуваних становила 39,0 (32,5; 44,0) років. У вибірці переважали жінки — 55 осіб (69,6%), тоді як чоловіки склали 24 особи (30,4%).

Усі обстежені учасники дослідження були розподілені на три групи: 1 група - пацієнти з ХМ (n=30), 2 група - пацієнти з ХГБН (n=31) та 3 - контрольна група без ХГБ (n=18). У групі пацієнтів на ХМ було визначено дві підгрупи: ХМ без аури (n=16) та ХМ з аурою (n=14). Діагнози ХГБ були підтверджені згідно критеріям ICHD-3. Контрольні групи вважалися прийнятними, якщо вони не повідомляли про 15 або більше епізодів головного болю (ГБ) за попередній рік.

При аналізуванні віко-гендерної структури учасників дослідження виявлено особливості, властиві первинним хронічним цефалгіям, досліджуваним у роботі. Зокрема, у віковій категорії 22–64 роки в групі ХМ переважали жінки: їхня кількість склала 29 осіб, що відповідає 96,7% від загальної кількості хворих у даній групі. Натомість, у групі ХГБН істотної різниці за статтю не спостерігалось. У цій групі було обстежено 15 жінок (48,4%) та 16 чоловіків (51,6%).

Середній вік початку ГБ у пацієнтів із ХМ становив 15,0 (12,0; 21,0) років, тоді як у групі пацієнтів із ХГБН цей показник дорівнював 32,0 (27,5; 36,5) роки. Отримані результати показали статистично значущу різницю між групами за віком дебюту ГБ ( $p < 0,01$ ).

Дослідження показало, що пацієнти з ХМ з аурою значно частіше мали обтяжений сімейний анамнез та більш ранній вік початку ГБ, порівняно з пацієнтами без аури ( $p < 0,01$ ).

У дослідженні виявлено статистично значущі відмінності ( $p < 0,01$ ) щодо показників інтенсивності ГБ серед усіх досліджуваних груп. У групі хворих із

ХМ у 90% пацієнтів зафіксовано дуже сильний та нестерпний ГБ (7–10 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)), тоді як у групі ХГБН цей показник становив лише 3,2%, а в контрольній групі, ГБ з зазначеною інтенсивністю, взагалі не спостерігався (0%). Аналіз якісних характеристик болю у пацієнтів дослідження, оцінених за допомогою опитувальника болю Мак-Гілла (ОМГ), показав, що у групі хворих на ХМ спостерігалися статистично значущі відмінності у показниках сенсорно-дискримінативного, мотиваційно-афективного та когнітивно-оцінювального компонентів болю ( $p < 0,01$ ).

У роботі продемонстровано, що інтенсивність ГБ суттєво не відрізнялася у пацієнтів із ХМ з аурую та без аури. Водночас, у пацієнтів із ХМ з аурую були статистично значуще вищими медіанні показники за шкалами всіх якісних характеристик болю, порівняно з пацієнтами без аури ( $p < 0,05$ ).

При аналізі кількості днів ГБ у досліджуваних групах пацієнтів визначено, що у хворих на ХМ медіана кількості днів із ГБ становила 18,0 днів на місяць (17,0; 18,0), тоді як у групі ХГБН цей показник досягав 21,0 дня на місяць (19,0; 23,0). Статистичний аналіз виявив значущу різницю між усіма групами за кількістю днів із ГБ ( $p < 0,01$ ). Слід відзначити, що хоча пацієнти з ХГБН демонстрували більшу частоту ГБ, медіанний показник за шкалою тяжкості впливу головного болю НІТ-6 був найвищим у групі хворих на ХМ та найнижчим у контрольній групі, що також підтверджено статистично значущою різницею ( $p < 0,05$ ).

Якість життя, оцінена за допомогою опитувальника SF-12, статистично значуще відрізнялася в усіх досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,01$ ). Статистичний аналіз не виявив значущих відмінностей у показниках якості життя між пацієнтами із ХМ та ХГБН, але у пацієнтів із хронічними первинними цефалгіями показники якості життя були суттєво нижчими, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Також, у роботі встановлено значущі відмінності у показниках обмеження життєдіяльності, спричиненого болем у шиї, за допомогою опитувальника NDI між пацієнтами з ХГБН та представниками двох інших груп ( $p < 0,01$ ).

Психоемоційні порушення у включених у дослідження осіб вивчалися за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Аналіз рівня тривоги серед пацієнтів дослідження виявив статистично значущі відмінності у групі хворих на ХМ ( $p < 0,01$ ). Зокрема, клінічно виражена тривога спостерігалася у 43,3% пацієнтів із ХМ, тоді як субклінічна тривога була зафіксована у 36,7%. У групі пацієнтів із ХГБН клінічно виражена тривога виявлялася лише у 6,5%, а субклінічна тривога спостерігалася у 35,5% випадків. Більшість пацієнтів, залучених до дослідження, не демонстрували ознак депресії за шкалою HADS-D. Тим не менш, у 50% пацієнтів із ХМ було зафіксовано субклінічну або клінічну депресію, що статистично значущо відрізняло їх від інших груп ( $p < 0,05$ ).

Аналіз тригерів ГБ у пацієнтів досліджуваних груп виявив такі закономірності: у пацієнтів із ХМ головний біль частіше провокували певна їжа, голод і прийом комбінованих оральних контрацептивів (КОК) ( $p < 0,05$ ). Зміна погодних умов спричиняла ГБ у пацієнтів контрольної групи та групи пацієнтів із ХГБН (~45%), значно більше, ніж у пацієнтів із ХМ (10%) ( $p < 0,01$ ). Емоційний стрес виступав тригером для ~90% пацієнтів контрольної групи та ХГБН, в той час як у групі осіб з ХМ цей показник становив 23% ( $p < 0,01$ ). Яскраве світло та різкі запахи були характерними тригерами лише для пацієнтів із ХМ ( $p < 0,01$ ). Гучний шум частіше викликав ГБ у пацієнтів із ХМ та ХГБН, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Фізичні вправи провокували ГБ тільки у пацієнтів із ХГБН (22,6%), а гіподинамія та порушення сну — у пацієнтів із ХГБН (90,3% та 80,6%) і контрольній групі (27,8% та 50,0%) ( $p < 0,01$ ). Сексуальна активність визначена як провокуючий фактор для пацієнтів із ХМ у 13,3%, проте значущих відмінностей між групами за цим показником не виявлено.

Дослідження не виявило статистично значущих відмінностей між групами щодо частоти різних супутніх станів. Разом з тим, у більшості випадків, частота коморбідних станів була вищою у пацієнтів із ХМ без аури. Однак, пацієнти з ХМ з аурою значно частіше мали патології ШКТ (57,1%)

порівняно з пацієнтами без аури (6,2%), що підтверджено статистично значущою різницею ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів із ХГБН часто реєструвався хронічний біль у нижній частині спини як супутній стан ГБ, і зустрічався у 45,16% пацієнтів цієї групи.

На підставі порівняльного аналізу отриманих результатів, проводилося розроблення прогностичної моделі перебігу ХМ та ХГБН. Остаточний вибір потенційних предикторів здійснювався на основі проведеного кореляційного аналізу. Відбиралися чинники, що мали високі коефіцієнти кореляції, і ними виявилися показники ОМГ, НІТ-6, HADS та ВАШ. Високі кореляції виявлені між субшкалами ОМГ у всіх досліджуваних групах, зокрема кореляція між сенсорно-дискримінативним та афективним компонентами ОМГ ( $r_s = 0,90$ ;  $p < 0,001$ ), між дискримінативним та оцінювальним ( $r_s = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ), між мотиваційно-афективним та евалюативним ( $r_s = 0,91$ ,  $p < 0,001$ ).

У групі пацієнтів із ХГБН було виявлено прямі кореляції середньої та високої сили між показниками ОМГ і HADS, що свідчить про тісний взаємозв'язок між сприйняттям болю та емоційним станом цих пацієнтів. Власне, виявлено кореляції між дискримінативним та афективним компонентами ОМГ ( $r_s = 0,70$ ,  $p < 0,01$ ), між афективним та оцінювальним компонентами ( $r_s = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), а також між дискримінативним та оцінювальним компонентами ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ). Встановлено зв'язок між сенсорно-дискримінативним компонентом ОМГ і шкалою HADS-A ( $r_s = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ), між мотиваційно-афективним компонентом ОМГ і HADS-D ( $r_s = 0,75$ ,  $p < 0,01$ ), а також між когнітивно-оцінювальним компонентом ОМГ і HADS-A ( $r_s = 0,81$ ,  $p < 0,01$ ). До того ж, кореляція між показниками HADS-A і HADS-D у даній групі пацієнтів також була статистично значущою ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ).

У пацієнтів із ХМ було виявлено низку значущих кореляцій. А саме, сильний зворотний кореляційний зв'язок між віком початку ГБ та наявністю аури ( $r_s = -0,80$ ,  $p < 0,01$ ), віком початку ГБ і дебютом болю до менархе ( $r_s = -0,86$ ,  $p < 0,01$ ), а також між віком початку ГБ і обтяженістю сімейного анамнезу ( $r_s = -0,76$ ,  $p < 0,01$ ). Прямі кореляції були виявлені між наявністю аури та

обтяженістю сімейного анамнезу ( $r_s = 0,80, p < 0,01$ ), між наявністю аури та початком ГБ до менархе ( $r_s = 0,93, p < 0,01$ ), а також між обтяженістю сімейного анамнезу й сенсорно-дискримінативним компонентом ОМГ ( $r_s = 0,93, p < 0,01$ ). Крім того, спостерігався високий рівень кореляції між шкалами HADS-A та HADS-D ( $r_s = 0,79, p < 0,01$ ).

У загальній вибірці пацієнтів було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками ВАШ і НІТ-6 ( $r_s = 0,91, p < 0,01$ ). Аналіз показав, що кожен додатковий бал за шкалою ВАШ підвищує результат за НІТ-6, в середньому, на 5,6 балів, тоді як при відсутності болю (ВАШ=0) результат за шкалою НІТ-6 становить 24,96 балів. Рівняння лінійної регресії демонструє коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,835$  (95% ДІ 0,77–0,90), що означає, що 83,5% мінливості результатів НІТ-6 можна пояснити показниками ВАШ.

Для оцінки прогностичних можливостей опитувальників і шкал у роботі було застосовано ROC-аналіз. Площі під ROC-кривою для всіх досліджених інструментів досягли статистично значущих показників ( $p < 0,05$ ), що підтверджує їхню високу прогностичну цінність у диференціації ХМ і ХГБН. Характеристики диференційної здатності варіювали. Так, середній рівень диференційної здатності мав психологічний компонент SF-12, добрий рівень - HADS-A, дуже добрий рівень показали HADS-D, фізичний компонент SF-12 та когнітивно-оцінювальний компонент ОММ. А ось НІТ-6, NDI, ВАШ, мотиваційно-афективний і сенсорно-дискримінативний компоненти ОМГ показали відмінний рівень диференційної здатності ХМ та ХГБН.

Найкращі показники (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мали: НІТ-6 (Se=96,67%; Sp=96,77%; AUC=0,990;  $p < 0,01$ ); ОМГ: мотиваційно-афективний компонент (Se=100%; Sp=87,1%; AUC=0,990;  $p < 0,01$ ); ВАШ (Se=90%; Sp=96,77%; AUC=0,981;  $p < 0,01$ ); та ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент (Se=96,67%; Sp=100%; AUC=0,971;  $p < 0,01$ ).

Розрахунки, на підставі отриманих у дослідженні показників, визначили, що при значенні показника сенсорно-дискримінативного компоненту ОМГ  $\geq 23$  шанси диференціювати ХГБН та ХМ зростають у 1239,0

разів (95% ДІ 48,5–31628,8) на користь ХМ. Якщо показник НІТ-6  $\geq 63$ , то шанси визначити у пацієнта ХМ збільшуються у 871,3 разів (95% ДІ 51,9–14617,9). У випадку показника мотиваційно-афективного компоненту ОМГ  $\geq 8$  можливість диференціювати ХГБН та ХМ зростають у 372,7 разів (95% ДІ 19,2–7243,3) на користь ХМ, а для ВАШ  $\geq 7$  — у 270,4 разів (95% ДІ 26,6–2751,8). В тому числі, якщо значення фізичного компоненту SF-12 менше 38,8, то це підвищує шанси діагностувати ХМ у 98,5 разів (95% ДІ 11,4–862,7), а якщо оцінювальний компонент ОМГ  $\geq 3$  — у 83,5 разів (95% ДІ 4,7–1490,9). Показники NDI  $< 16$ , HADS-D  $\geq 6$  та HADS-A  $\geq 7$  підвищують шанси визначити ХМ, відповідно, у 47,5 (95% ДІ 9,0–252,1), 21,8 (95% ДІ 5,3–90,0) і 9,6 разів (95% ДІ 2,4–38,5). Показник психологічного компоненту SF-12  $\geq 38,4$  підвищує шанси діагностувати ХМ у 3,6 рази (95% ДІ 1,3–10,5), а при кількості днів головного болю менше 20 шанси диференціації на користь ХМ підвищуються у 6,9 разів (95% ДІ 2,2–21,3). На основі отриманих результатів розроблено вдосконалений алгоритм диференційної діагностики між ХМ і ХГБН.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У представленій роботі вперше виділено комплекс взаємопов'язаних клініко-анамнестичних та нейропсихологічних чинників, що можуть впливати на перебіг ХМ та ХГБН.

На основі даних комплексного аналізу результатів клініко-анамнестичного, неврологічного та нейропсихологічного дослідження розроблено прогностичну модель перебігу ХМ та ХГБН, де визначено високу прогностичну цінність показників НІТ-6, ВАШ, компонентів ОМГ та NDI у розрізненні між ХГБН та ХМ.

У дослідженні вперше статистично описано тригери ГБ, з уточненням їхнього розподілу серед пацієнтів із ХМ та ХГБН.

Досліджені специфічні кореляції між частотою коморбідних станів у пацієнтів із ХМ та ХГБН, що відкриває нові перспективи для розуміння патофізіологічних механізмів хронічних первинних цефалгій. Особливо виділяється зв'язок патологій ШКТ з наявністю аури у пацієнтів із ХМ.

Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між компонентами болю (ОМГ) та показниками тривоги і депресії (HADS), що підкреслює важливість урахування психоемоційних факторів у діагностиці та виборі терапевтичних стратегій ХГБ.

На основі отриманих у дослідженні даних, створено удосконалений алгоритм діагностики ХМ та ХГБН, який комбінує результати обраних опитувальників і шкал, забезпечуючи більш чітку диференціацію між ХМ і ХГБН, у випадку стертої клінічної картини хронічної первинної цефалгії.

**Теоретична та практична цінність роботи.** Отримані результати дослідження розширюють існуючі наукові уявлення про перебіг, патогенетичні механізми та клінічні особливості хронічних первинних цефалгій, зокрема мігрени та ГБН, шляхом визначення зв'язків між компонентами сприйняття болю та психоемоційними факторами. Виявлені специфічні тригери ГБ та демографічні фактори ризику мають вагомий внесок у розуміння впливу зовнішніх і внутрішніх чинників на розвиток ХГБ.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленого клініко-анамнестичного дослідження хворих на ХМ та ХГБН та використання НІТ-6, ВАШ, ОМГ, NDI для додаткової діагностики та/або диференціації ХМ і ХГБН.

Доведена необхідність впровадження поглибленого психодіагностичного обстеження хворих на ХМ та ХГБН з метою своєчасного виявлення та корекції психоемоційних порушень, які є вкрай поширеними у даної категорії хворих.

Розроблений алгоритм диференційної діагностики ХМ та ХГБН може бути використаний у клінічній практиці для вдосконалення діагностики первинних цефалгій, підвищення її точності й об'єктивності.

**Ключові слова:** біль, первинний і вторинний головний біль, інтенсивність болю, мігрень, головний біль напруги, діагностика, тривога, депресія, якість життя, фактори ризику, хронізація, міофасціальна дисфункція, патогенез, клінічні особливості, прогноз.

## ANNOTATION

***Bukreieva Y.V. Prognostic factors of the course of chronic migraine and chronic tension headache. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.***

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge - 22 "Healthcare", specialty - 222 "Medicine" - Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation research was conducted at the Department of Neurology of Dnipro State Medical University based on the Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov" of the Dnipropetrovsk Regional Council.

The dissertation work is devoted to the study of clinical and neuropsychological characteristics of chronic migraine (CM) and chronic tension headache (CTH).

The aim of the study is predicting the course of chronic migraine (CM) and chronic tension headache (CTH) based on clinical, neurological and neuropsychological examination data obtained from patients with these conditions.

The study included 61 patients with a verified diagnosis of "CM" or "CTH", according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders, revision 3, and 18 people from the control group without chronic headache (CH). Before being involved in the study, an analysis of the inclusion and exclusion criteria was carried out for each participant, which were developed in advance at the stage of planning the study design.

All examinations conducted within this work were approved by the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University and conducted in accordance with the written consent of the participants and the principles of bioethics outlined in the Helsinki Declaration "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)".

The scientific work is based on data from a comprehensive observational analytical study that included 79 patients aged 22 to 64 years. The median age of the

subjects was 39.0 (32.5; 44.0) years. In the study, women predominated—55 individuals (69.6%), while men accounted for 24 individuals (30.4%).

All examined study participants were divided into three groups: group 1 - patients with CM (n=30), group 2 - patients with CTH (n=31) and 3 - control group without CH (n=18). Two subgroups were defined in the group of patients with CM: CM without aura (n=16) and CM with aura (n=14). Diagnoses of CM were confirmed according to ICHD-3 criteria. Control groups were considered eligible if they did not report 15 or more headache episodes in the previous year.

During the analysis of the age and gender structure of the study participants, features inherent in the primary chronic cephalgias studied in the work were revealed. In particular, in the age category of 22–64 years, women prevailed in the CM group: their number was 29 people, which corresponds to 96.7% of the total number of patients in this group. In contrast, in the CTH group, no significant difference by gender was observed. In this group, 15 women (48.4%) and 16 men (51.6%) were examined.

The mean age of onset of headache in patients with CM was 15.0 (12.0; 21.0) years, while in the group of patients with CTH this indicator was 32.0 (27.5; 36.5) years. The results showed a statistically significant difference between the groups in the age of onset of headache ( $p < 0.01$ ).

The study showed that patients with CM with aura had a significantly higher family history and an earlier age of headache onset compared to patients without aura ( $p < 0.01$ ).

The study revealed statistically significant differences ( $p < 0.01$ ) in terms of headache intensity indicators among all studied groups. In the group of patients with CM, 90% of patients had very severe and intolerable headache (7–10 points on the visual analogue scale (VAS)), while in the group of patients with CTH this indicator was only 3.2%, and in the control group, headache with the indicated intensity was not observed at all (0%). Analysis of the qualitative characteristics of pain, assessed using the McGill Pain Questionnaire (MPQ), in the study patients showed that in the group of patients with CM, statistically significant differences were observed in the

indicators of sensory-discriminative, motivational-affective and evaluative components of pain ( $p < 0.01$ ).

In the group of patients with CTH, direct correlations of medium and high strength were found between the MPQ and HADS, which indicates a close relationship between the perception of pain and the emotional state of these patients. In fact, correlations were found between the discriminative and affective components of the MPQ ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ), between the affective and evaluative components ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ), and between the discriminative and evaluative components ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.01$ ). A relationship was established between the discriminative component of the MPQ and the HADS-A scale ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.01$ ), between the affective component of the MPQ and HADS-D ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.01$ ), and between the evaluative component of the MPQ and HADS-A ( $r = 0.81$ ,  $p < 0.01$ ). The correlation between HADS-A and HADS-D scores in this group of patients was also statistically significant ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.01$ ).

In patients with CM, a number of significant correlations were found. Namely, a strong inverse correlation was found between the age of onset of GB and the presence of aura ( $r_s = -0.80$ ,  $p < 0.01$ ), the age of onset of headache and the onset of pain before menarche ( $r_s = -0.86$ ,  $p < 0.01$ ), and between the age of onset of headache and the severity of family history ( $r_s = -0.76$ ,  $p < 0.01$ ). Direct correlations were found between the presence of aura and the severity of family history ( $r_s = 0.80$ ,  $p < 0.01$ ), between the presence of aura and the onset of headache before menarche ( $r_s = 0.93$ ,  $p < 0.01$ ), and between the severity of family history and the sensory-discriminative component of MPQ ( $r_s = 0.93$ ,  $p < 0.01$ ). In addition, a high level of correlation was observed between the HADS-A and HADS-D scales ( $r_s = 0.79$ ,  $p < 0.01$ ).

In the total sample of patients, a strong direct correlation was found between VAS and HIT-6 scores ( $r_s = 0.91$ ,  $p < 0.01$ ). The analysis showed that each additional VAS score increased the HIT-6 score by an average of 5.6 points, while in the absence of pain (VAS = 0) the HIT-6 score was 24.96. The linear regression equation showed a coefficient of determination  $R^2 = 0.835$  (95% CI 0.77–0.90),

which means that 83.5% of the variability in HIT-6 scores can be explained by VAS scores.

The work used ROC analysis to assess the predictive capabilities of questionnaires and scales. The areas under the ROC curve for all the studied instruments reached statistically significant indicators ( $p < 0.05$ ), which confirms their high predictive value in differentiating CM and CTH. The characteristics of the differential ability varied: average level (SF-12, psychological component), good level (HADS-A), very good level (HADS-D, SF-12, physical component, evaluative component of MPQ) and excellent level (HIT-6, NDI, VAS, motivational-affective and sensory-discriminative components of MPQ). The best indicators (the highest sensitivity and specificity, AUC) were: HIT-6 (Se=96.67%; Sp=96.77%; AUC=0.990;  $p < 0.01$ ); MPQ: motivational-affective component (Se=100%; Sp=87.1%; AUC=0.990;  $p < 0.01$ ); VAS (Se=90%; Sp=96.77%; AUC=0.981;  $p < 0.01$ ); and MPQ: sensory-discriminative component (Se=96.67%; Sp=100%; AUC=0.971;  $p < 0.01$ ).

Calculations based on the indicators obtained in the study determined that with a value of the sensory-discriminative component of MPQ  $\geq 23$ , the chances of differentiating CTH and CM increase by 1239.0 times (95% CI 48.5–31628.8) in favor of CM. If the HIT-6 index  $\geq 63$ , the chances of determining CM in a patient increase by 871.3 times (95% CI 51.9–14617.9). In the case of an indicator of the motivational-affective component of MPQ  $\geq 8$ , the possibility of differentiating CTH and CM increases by 372.7 times (95% CI 19.2–7243.3) in favor of CM, and for VAS  $\geq 7$  — by 270.4 times (95% CI 26.6–2751.8). Including, if the value of the physical component of the SF-12 is less than 38.8, then this increases the chances of diagnosing CM by 98.5 times (95% CI 11.4–862.7), and if the evaluation component of the MPQ  $\geq 3$  - by 83.5 times (95% CI 4.7–1490.9). Indicators of NDI score less than 16, HADS-D  $\geq 6$  and HADS-A  $\geq 7$  increase the chances of determining CM, respectively, by 47.5 (95% CI 9.0–252.1), 21.8 (95% CI 5.3–90.0) and 9.6 times (95% CI 2.4–38.5). The psychological component score of SF-12  $\geq 38.4$  increases the chances of diagnosing CM by 3.6 times (95% CI 1.3–10.5), and with the number

of headache days less than 20, the chances of differentiation in favor of CM increase by 6.9 times (95% CI 2.2–21.3). Based on the results obtained, an improved algorithm for differential diagnosis between CM and CTH was developed.

**Scientific novelty of the results obtained.** In the presented work, a complex of interrelated clinical and neuropsychological factors that can influence the course of CM and CTH was first identified.

Based on the data of a comprehensive analysis of the results of clinical and anamnestic, neurological and neuropsychological studies, a prognostic model of the course of CM and CTH was developed, which determined the high prognostic value of HIT-6, VAS, MPQ components and NDI in distinguishing between CTH and CM.

The study statistically described the triggers of headache for the first time, clarifying their distribution among patients with CM and CTH.

Specific correlations between the frequency of comorbid conditions in patients with CM and CTH were studied, which opens new prospects for understanding the pathophysiological mechanisms of chronic primary cephalgias. The connection of gastrointestinal pathologies with the presence of aura in patients with CM is especially highlighted.

Direct correlations of high strength were found between the pain components (MPQ) and anxiety and depression scores (HADS), which emphasize the importance of the psychoemotional component in the management of CH, which may become the basis for the creation of new therapeutic strategies. Based on the data obtained in the study, an improved algorithm was created that integrates the results of different questionnaires and scales, providing a clearer differentiation between CM and CTH, in the case of an erased clinical picture of CH.

**Theoretical and practical value of the work.** The obtained results of the study expand the existing scientific understanding of the course, pathogenetic mechanisms and clinical features of chronic primary cephalgias, in particular migraine and CTH, by determining the relationships between the components of pain perception, emotional state, and comorbid pathologies. The identified specific triggers of CH and demographic risk factors have a significant contribution to

understanding the influence of external and internal factors on the development of CH.

The feasibility of conducting an in-depth clinical and anamnestic study of patients with CM and CTH and using HIT-6, VAS, MPQ, NDI for additional diagnosis and/or differentiation of CM and CTH is substantiated.

The need for the implementation of an in-depth psychodiagnostic examination of patients with CM and CTH has been proven in order to timely identify and correct psychoemotional disorders, which are extremely common in this category of patients.

The developed algorithm for differential diagnosis of CM and CTH can be used in clinical practice to improve the diagnosis of primary cephalgias, increase its accuracy and objectivity.

**Keywords:** pain, primary and secondary headache, pain intensity, migraine, tension headache, diagnosis, anxiety, depression, quality of life, risk factors, chronicity, myofascial dysfunction, pathogenesis, clinical features, prognosis.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати

1. Ю.В. Букреєва, О.І. Кальбус Сенсорні, афективні та евалюативні особливості у пацієнтів з хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги. УКР. МЕД. ЧАСОПИС. 2024; 8 (166) – XII. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.166.258626  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*
2. БУКРЕЄВА Ю., КАЛЬБУС О. 2024. ТРИВОЖНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНУ МІГРЕНЬ ТА ХРОНІЧНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУГИ. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 4(18) (Груд 2024), 21-26. DOI:10.32689/2663-0672-2024-4-3.  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*
3. БУКРЕЄВА Ю., КАЛЬБУС О. 2025. ТРИВОГА, ДЕПРЕСІЯ ТА СОМАТИЧНІ КОМОРБІДНІ СТАНИ ПРИ МІГРЕНІ ТА ПРИ ГОЛОВНОМУ БОЛЮ НАПРУГИ. *Вісник проблем біології і медицини*. 1(176) (Берез 2025), 154-162. DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-154-162  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*
4. Букреєва, Ю., & Кальбус, О. (2025). ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОМУ ГОЛОВНОМУ БОЛІ НАПРУГИ. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(1), 10-16.  
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.1.10>  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Y. Bukreieva ROC analysis of questionnaires for the ability to differentiate types of primary chronic headache [abstract]. In: 18th European Headache Congress, Rotterdam (The Netherlands), 4–7 December 2024, P037
2. Букреєва Ю.В. Фактори, що провокують хронічну мігрень та хронічний головний біль напруги [тези] у *Scientific achievements of contemporary society* Proceedings of the VI International scientific and practical conference. Perfect Publishing. London, United Kingdom, 2025. Стр. 82-85.
3. Bukreieva Y.V. The McGill pain questionnaire as a tool for diagnosing chronic primary headache [abstract]. In: *Scientific research: modern challenges and future prospects*. Proceedings of the VI International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Munich, Germany. 2025. P 67-70.

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

1. Ю.В. Букреєва, О.І. Кальбус. Хронічний головний біль. Хронічна мігрень з щоденним головним болем (огляд літератури) /УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (162) – VII/VIII 2024. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.162.252564
2. Стендова доповідь «Характеристика провокуючих факторів хронічного первинного головного болю». Науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань», (м.Харків), 27-28 березня 2025

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ. ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНІЧНОЇ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ НАПРУГИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Визначення. Класифікація. Патогенез.....	27
1.2 Епідеміологія хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги.....	37
1.3 Фактори ризику хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги.....	40
1.4 Діагностичні критерії хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги.....	41
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1 Дизайн дослідження. Критерії включення та виключення.....	47
2.2 Загальна характеристика обстежених хворих.....	49
2.3 Характеристика методів дослідження.....	57
РОЗДІЛ 3. СЕНСОРНО-ДИСКРИМІНАТИВНІ, МОТИВАЦІЙНО-АФЕКТИВНІ ТА КОГНІТИВНО-ОЦІНЮВАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІГРЕННЮ ТА ХРОНІЧНИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ НАПРУГИ.....	65
3.1 Порівняння загальних характеристик болю між досліджуваними групами пацієнтів.....	66
3.2 Характеристика болю у пацієнтів з хронічною мігренню в залежності від наявності аури.....	72
РОЗДІЛ 4. ТРИВОГА, ДЕПРЕСІЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІГРЕННЮ ТА ХРОНІЧНИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ НАПРУГИ.....	75
4.1 Кількість днів із головним болем та їх вплив на якість життя пацієнтів.....	75
4.2 Вираженість тривоги та депресії у пацієнтів із хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги.....	86
РОЗДІЛ 5. ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІГРЕННЮ ТА ХРОНІЧНИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ НАПРУГИ.....	93
5.1 Загальні характеристики провокуючих факторів головного болю.....	93

5.2	Аліментарні провокуючі фактори головного болю.....	95	
5.3	Провокуючі фактори головного болю, пов'язані з зовнішнім середовищем.....	97	
5.4	Провокуючі фактори головного болю, пов'язані з повсякденною активністю.....	98	
5.5	Провокуючі фактори хронічної мігрені, в залежності від наявності аури.....	100	
5.6	Коморбідність хронічної мігрені та хронічного головного болю напруг.....	104	
РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ НАПРУГИ .....			109
6.1	Кореляційний аналіз основних клініко-анамнестичних та нейропсихологічних показників.....	109	
6.2	Аналіз взаємозв'язку між інтенсивністю болю та впливом головного болю на якість життя.....	114	
6.3	Оцінка прогностичних можливостей опитувальників щодо диференціації між хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги.....	116	
РОЗДІЛ 7. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....			126
ВИСНОВКИ.....			143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....			146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....			148
ДОДАТКИ.....			172

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- ВАШ – візуальна аналогова шкала;
- ВШ – відношення шансів;
- ГБ – головний біль;
- ДІ – довірчий інтревал;
- ІМТ – індекс маси тіла;
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви
- ОМГ – опитувальник болю Мак-Гілла;
- ХГБ – хронічний головний біль;
- ХГБН – хронічний головний біль напруги;
- ХМ – хронічна мігрень;
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
- AUC - Area under the curve, площа під ROC – кривою;
- CGRP – Calcitonin Gene-Related Peptide, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну;
- ICHD – International Classification of Headache Disorders, Міжнародна класифікація розладів головного болю;
- HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, госпітальна шкала тривоги та депресії;
- НІТ-6 – Headache Impact Test-6, опитувальник тяжкості впливу головного болю на повсякденне життя;
- NDI – Neck Disability Index, індекс порушення функції шиї;
- ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis, робоча характеристика примача;
- SF-12 – 12-Item Short Form Survey, коротка форма опитувальника якості життя.

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Хронічний головний біль (ХГБ) є поширеним і виснажливим станом, який суттєво впливає на якість життя пацієнтів та створює значний тягар для системи охорони здоров'я [1-4]. Він охоплює різні види головного болю, включаючи хронічну мігрень (ХМ), хронічний головний біль напруги (ХГБН), кожен з яких має свої особливості [2]. Поширеність ХГБ у країнах Європи становить приблизно 4-7% від кількості населення [3-5]. Оскільки ХМ та ХГБН є найбільш поширеними типами ХГБ, дане дослідження зосереджене на вивченні саме цих типів хронічних цефалгій.

ХМ — це неврологічний розлад, що характеризується інтенсивним головним болем (ГБ), який виникає щонайменше 15 днів на місяць протягом щонайменше трьох місяців, і принаймні вісім, із цих днів, відповідають критеріям мігрені [2,6,7]. Поширеність ХМ коливається від 1,4 до 5,1%, з варіаціями залежно від регіону та статі [8,9]. Оскільки, пік розвитку ХМ припадає на найбільш продуктивні роки дорослого життя (від 20 до 50 років), це зумовлює значний соціально-економічний тягар через зниження працездатності [9].

ХГБН визначається Міжнародним товариством головного болю як ГБ, що виникає щонайменше 15 днів на місяць протягом щонайменше трьох місяців [2]. Як правило, ХГБН є двостороннім і описується як відчуття тиску або стягування від легкого до середнього ступеня інтенсивності, без супутніх симптомів, таких як блювота та фотофобія, які є поширеними при мігрені [10,11]. На ХГБН, за статистичними даними, страждає приблизно 0,5-4,8% населення світу [11,12].

Наразі, існує недостатньо даних щодо поширеності ХГБН та ХМ у країнах східної Європи, зокрема в Україні, тому це залишається предметом вивчення для майбутніх досліджень [4,5,12].

ХМ та ХГБН значно знижують показники якості життя, асоційованої зі здоров'ям [4,8-12]. Пацієнти, що страждають на ХГБ, демонструють значно нижчі рівні психічного та фізичного благополуччя, порівняно з особами без головного болю. Разом з тим, ХГБ часто супроводжується депресивними та тривожними розладами, які мають вищу поширеність серед осіб із первинними цефалгіями, порівняно з населенням, що не страждає на ГБ [13-15]. Частота та інтенсивність ГБ позитивно корелюють із наявністю симптомів тривоги і депресії, що доведено у низці робіт [13,17,18].

Схожість проявів ХГБН з іншими типами головного болю, зокрема з ХМ, продовжує бути предметом клінічного інтересу та дискусій. Незважаючи на відмінні симптоми ХМ та ХГБН, обидва захворювання мають і спільні ознаки, що часто ускладнює їх клінічну диференціацію [19,20]. Відрізнити ХМ від ХГБН справді складно, через схожість симптомів і неоднозначні діагностичні критерії [19,21]. Як ХМ, так і ХГБН можуть проявлятися схожими симптомами, такими як біль у шиї, світлобоязнь і фонофобія, що ускладнює розрізнення між ними виключно на основі клінічних проявів [22-25]. Більше того, тривають дебати щодо того, чи є ХГБН окремою формою або більш легкою формою ХМ, що призвело до дискусій з приводу модифікації діагностичних критеріїв для підвищення їх чутливості та специфічності [23,24]. То ж, виникає необхідність створення додаткових діагностичних алгоритмів для диференціації та прогнозування перебігу ХМ та ХГБН [22-25].

Зростаюча поширеність ХМ та ХГБН, а також складнощі в їх діагностиці та лікуванні підкреслюють необхідність проведення подальших досліджень у цій галузі. Важливими аспектами для розуміння ХМ та ХГБН є вивчення їх патофізіологічних механізмів, клінічних проявів, провокуючих факторів і коморбідних станів. Дослідження перебігу ХМ та ХГБН може сприяти ранній і більш точній діагностиці даних видів цефалгій, а також персоналізації лікувальних методик, що вцілому покращить якість життя пацієнтів та зменшить тягар, який ці стани накладають на суспільство та систему охорони здоров'я.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.**  
Дослідження виконане в рамках НДР кафедри неврології ДДМУ «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № держреєстрації: 0119U104025, термін виконання: 01.2019-11.2022 і НДР кафедри неврології ДДМУ «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів», № держреєстрації: 0122U201970, термін виконання: 01.2023-12.2025.

**Мета роботи:** розроблення прогностичної моделі перебігу хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги на основі даних комплексного клініко-неврологічного, анамнестичного та нейропсихологічного обстеження.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості та характеристики болю при хронічній мігрені та хронічному головному болю напруги.
2. Дослідити психоемоційні зміни у пацієнтів на хронічну мігрень та хронічний головний біль напруги.
3. Визначити провокуючі фактори та коморбідні стани у пацієнтів із хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги.
4. Провести клініко-анамнестичні зіставлення між клінічними, нейропсихологічними змінами, що виникають у хворих на хронічну мігрень та хронічний головний біль напруги.
5. Розробити прогностичну модель перебігу хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги за результатами проведеного дослідження.

**Об'єкт дослідження** – хронічна мігрень та хронічний головний біль напруги.

**Предмет дослідження** – клініко-неврологічні, анамнестичні, нейропсихологічні, статистичні показники.

**Методи дослідження:**

1. Клініко-анамнестичний, що передбачає збір та аналіз клінічних даних та анамнезу пацієнта для визначення клініко-анамнестичних особливостей перебігу ХМ та ХГБН.
2. Клініко-неврологічний для оцінювання клінічних симптомів та неврологічні прояви ХМ та ХГБН,
3. Нейропсихологічний метод, включаючи наступні шкали та опитувальники: візуальна аналогова шкала, опитувальник болю Мак-Гілла, опитувальник тяжкості впливу головного болю НІТ-6, госпітальна шкала тривоги та депресії, коротка форма опитувальника SF-12 щодо рівня якості життя, індекс порушення функції шиї NDI.
4. Методи статистичного аналізу (з використанням методів параметричної та непараметричної статистики та ROC – аналізу).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше виділено комплекс взаємопов'язаних клініко-анамнестичних та нейропсихологічних факторів, що впливають на перебіг ХМ та ХГБН. Розроблено прогностичну модель, яка демонструє високу прогностичну цінність показників НІТ-6, ВАШ, компонентів ОМГ та NDI у диференціації між ХМ і ХГБН.

Вперше статистично описано тригери ГБ із їх розподілом серед пацієнтів із ХМ та ХГБН, а також досліджено кореляції між коморбідними станами, включаючи зв'язок патологій ШКТ із наявністю аури при ХМ.

Грунтуючись на отриманих результатах психодіагностичного дослідження розширено уявлення про порушення психоемоційної сфери, зокрема проявів тривоги і депресії у хворих на ХМ та ХГБН.

На основі отриманих даних створено удосконалений алгоритм, який інтегрує результати різних шкал, забезпечуючи більш точну диференціацію між ХМ та ХГБН, навіть за стертої клінічної картини.

**Теоретична і практична цінність роботи.** Отримані результати дослідження розширюють існуючі наукові уявлення про перебіг, патогенетичні механізми та клінічні особливості ХМ та ХГБН, шляхом визначення зв'язків між компонентами сприйняття болю, емоційним станом,

коморбідними патологіями. Виявлені специфічні тригери головного болю та демографічні фактори ризику мають вагомий внесок у розуміння впливу зовнішніх і внутрішніх чинників на розвиток ХГБ.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленого клініко-анамнестичного дослідження хворих на ХМ та ХГБН та використання НІТ-6, ВАШ, ОМГ, NDI для додаткової діагностики або диференціації ХМ і ХГБН.

Доведена необхідність впровадження поглибленого психодіагностичного обстеження хворих на ХМ та ХГБН з метою своєчасного виявлення та корекції психоемоційних порушень, які є вкрай поширеними у даної категорії хворих.

Розроблений алгоритм диференційної діагностики ХМ та ХГБН може бути використаний у клінічній практиці для удосконалення діагностики первинних цефалгій, підвищення її точності й об'єктивності.

**Особистий внесок здобувача.** Визначення ідеї дослідження, розробка етапів його проведення та обговорення поточних результатів дослідження здійснювалися авторкою разом з науковим керівником, д.мед.н. професором О.І. Кальбусом. Мету та задачі дослідження авторка визначила самостійно, а також провела патентно-інформаційний пошук та здійснила аналіз літературних даних за темою дослідження. Здобувачкою особисто розроблено дизайн дослідження, проведено клініко-анамнестичне та клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічні тестування. Авторка самостійно сформувала базу даних, провела статистичну обробку результатів дослідження й сформулювала основні положення роботи. Усі розділи дисертації, висновки та рекомендації сформульовано та написано здобувачкою самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи було оприлюднено на 18-му Європейському конгресі розладів головного болю (м.Роттердам, Нідерланди, 4-7 грудня 2024 р.), на 6-ій міжнародно-практичній конференції «Scientific achievements of contemporary society» (м. Лондон, Великобританія, 2025 р.), на 6-ій міжнародно-практичній конференції «Scientific research: modern challenges and future prospects»

(м.Мюнхін, Німеччина, 2025 р.), а також на науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань», (м.Харків), 27-28 березня 2025.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковані 7 праць, з них: 4 – статті в наукових фахових виданнях за переліком ДАК МОН України, 3 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 185 сторінках друкованого тексту (з них – 127 сторінок основного тексту). Робота має класичну структуру та складається із анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих, дизайну дослідження та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 29 таблицями, 27 рисунками. Список літератури містить 190 джерел (латиницею).

## РОЗДІЛ 1

# ХРОНІЧНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ. ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНІЧНОЇ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ НАПРУГИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Визначення. Класифікація. Патогенез.

*Головний біль* - це стан, який характеризується відчуттям болю або дискомфорту в області голови і/або верхньої частини шиї [2,26].

*Хронічний головний біль* — це біль, який виникає 15 або більше днів на місяць протягом щонайменше 3 місяців [2].

Міжнародним товариством головного болю була розроблена класифікація цефалгій, яка налічує понад 200 видів та поділяє їх на три основні групи: первинні види ГБ, вторинні види ГБ та больові краніальні нейропатії [2]. Класифікація розладів ГБ побудована за ієрархічною системою, з кількома підтипами в межах кожного основного типу ГБ.

Первинні головні болі діагностуються, коли цефалгія та супутні симптоми є самостійним нозологічним розладом. На відміну від них, вторинні головні болі є наслідком зовнішніх чинників або інших медичних станів.

ХГБ використовується як описовий термін, котрий охоплює основні п'ять підтипів первинних і вторинних головних болів, визначених ICHD-3 [2]:

- Хронічна мігрень;
- Хронічний головний біль напруги;
- Абузусний головний біль;
- Персистуюча (постійна) гемікранія;
- Новий щоденний персистуючий головний біль.

**Мігрень** являє собою генетично обумовлений складний нейробіологічний розлад, що характеризується епізодами помірного або сильного ГБ, як правило, одностороннього характеру, який часто супроводжується нудотою та підвищеною чутливістю до світла і звуку [1,2,27,28].

Виділяють два основних типи мігрені: без аури та з аурою (Табл.1.1).

**Класифікація мігрені, відповідно до Міжнародної класифікації розладів  
головного болю третього перегляду**

<b>1. Мігрень</b>				
1.1 Мігрень без аури				
1.2 Мігрень з аурою	1.2.1 Мігрень з типовою аурою		1.2.1.1 Типова аура з головним болем	
			1.2.1.2 Типова аура без головного болю	
	1.2.2 Мігрень з стовбуровою аурою			
	1.2.3.Геміплегічна мігрень	1.2.3.1Сімейна геміплегічна мігрень	1.2.3.1.1 Сімейна геміплегічна мігрень тип 1	
			1.2.3.1.2 Сімейна геміплегічна мігрень тип 2	
			1.2.3.1.3 Сімейна геміплегічна мігрень тип 3	
			1.2.3.1.4 Сімейна геміплегічна мігрень, інші локуси	
1.2.3.2 Спорадична геміплегічна мігрень				
1.2.4 Ретинальна мігрень				
1.2 Хронічна мігрень				
1.4 Ускладнення мігрені	1.4.1 Мігренозний статус			
	1.4.2 Персистуюча аура без інфаркту			
	1.4.3 Мігренозний інфаркт			
	1.4.4 Мігренозна аура,що провокує судомний напад			
1.5 Вірогідна мігрень	1.5.1 Вірогідна мігрень без аури			
	1.5.2 Вірогідна мігрень з аурою			
1.6 Епізодичні синдроми, що можуть бути пов'язані з мігренню	1.6.1 Рецидивуючі гастроінтестинальні розлади	1.6.1.1 Синдром циклічної блювоти		
		1.6.1.2 Абдомінальна мігрень		
	1.6.2 Доброякісне пароксизмальне головокружіння			
1.6.3 Доброякісний пароксизмальний тортіколліс				

Мігрень без аури являє собою клінічний синдром, що характеризується ГБ із специфічними ознаками та супутніми симптомами [29,30]. Мігрень з аурою, у першу чергу, характеризується транзиторними вогнищевими неврологічними симптомами, які зазвичай передують ГБ або іноді його супроводжують [30,31]. Деяким пацієнтам з мігренню притаманна продромальна фаза, яка виникає за години або дні до ГБ, та/або постдромальна фаза, що, відповідно, виникає після зникнення ГБ. Продромальні та постдромальні симптоми включають гіперактивність або гіпоактивність, прояви депресії, тягу до певної їжі, періодичне позіхання, втому, напруження м'язів шиї та/або біль у них [1,31].

**Хронічна мігрень** визначається як ГБ, що виникає 15 або більше днів на місяць протягом щонайменше 3 місяців, що принаймні 8 днів на місяць має ознаки мігрени [1,2].

Якщо пацієнт відповідає критеріям для більш ніж одного типу, підтипу або підформи мігрени, усі вони повинні бути діагностовані та закодовані, згідно загальноприйнятої системи класифікації, що представлена у таблиці 1.1 [2].

**Головний біль напруги** – це первинний ГБ, що характеризується епізодами болю слабкої або помірної інтенсивності, як правило, двухстороннього характеру, який виникає за типом «пов'язки», але також може бути вираженим в області чола, задньої частини голови та шиї, і характеризується відсутністю супутніх симптомів, таких як світлобоязнь, фонофобія і нудота [2,10,32-34]. Існує твердження, що ГБН - це загальне описове поняття «невизначених» головних болів, що характеризується лише болем у голові [23,24]. Через різноманітність раніше використовуваних термінів, для позначення цього типу ГБ, (м'язове напруження, психогенний, психоміогенний, стресовий, немігренозний ГБ) та його передбачуваної причини, у другому перегляді ІСНД для даного ГБ було обрано термін «тип напруги» [35]. Цей термін підкреслює невизначений патогенез даного типу ГБ, але вказує на те, що певну роль може відігравати психічна або м'язова напруга.

Запропонований підхід, так би мовити, «з чистого аркуша», визначив єдиний і загальноприйнятий діагноз, а ось недоліком було змішування в одному кошику кількох симптомів ГБ, які мають схожі діагностичні критерії, але далеко не однакові. На даний час, згідно актуальної класифікації, виділяють три основні типи ГБН: епізодичний, хронічний та ймовірний (табл.1.2) [1,2].

Таблиця 1.2

**Класифікація головного болю напруги, відповідно до Міжнародної класифікації розладів головного болю третього перегляду**

<b>Головний біль напруги</b>	
Нечастий епізодичний головний біль напруги <i>головні болі протягом &lt;1 дня/місяць в середньому або &lt;12 днів/рік</i>	Нечастий епізодичний головний біль напруги, пов'язаний із перикраніальною болючістю
	Нечастий епізодичний головний біль напруги, не пов'язаний із перикраніальною болючістю
Частий епізодичний головний біль напруги <i>головні болі протягом 1–14 днів на місяць або <math>\geq 12</math> і &lt;180 днів на рік</i>	Частий епізодичний головний біль напруги, пов'язаний із перикраніальною болючістю
	Частий епізодичний головний біль напруги, не пов'язаний із перикраніальною болючістю
Хронічний головний біль напруги <i>головні болі протягом <math>\geq 15</math> днів на місяць або <math>\geq 180</math> днів на рік</i>	Хронічний головний біль напруги, пов'язаний із перикраніальною болючістю
	Хронічний головний біль напруги, не пов'язаний із перикраніальною болючістю
Ймовірний головний біль напруги	Ймовірний нечастий епізодичний головний біль напруги
	Ймовірний частий епізодичний головний біль напруги
	Ймовірний хронічний головний біль напруги

Певні дослідження, у яких проводилося тестування загальноприйнятих діагностичних критеріїв ГБН, показали їх варіативність [19,36,37]. Деякі пацієнти не відповідали існуючим критеріям через легкі супутні симптоми, зокрема нудоту та фонофобію, що свідчить про необхідність уточнення діагностичних критеріїв [19,36]. На даний час жодні клінічні та

нейропсихологічні параметри не показали достатньої діагностичної точності для диференціації між частим епізодичним та хронічним ГБН, що підтверджує необхідність продовження досліджень у цій галузі [37].

**Загальні патогенетичні механізми ГБ.** Біль зазвичай виникає, коли у відповідь на пошкодження тканин, вісцеральне подразнення або інші чинники, стимулюються периферичні ноцицептори. У таких ситуаціях відчуття болю є нормальною фізіологічною реакцією, опосередкованою здоровою нервовою системою. Окрім цього, біль може виникати, якщо чутливі шляхи периферичної або центральної нервової системи пошкоджені або активовані неналежним чином. ГБ може бути обумовлений обидвома описаними механізмами [26].

Відносно небагато черепних структур викликають біль; до них належать шкіра голови, середня оболонкова артерія, дуральні синуси, серп мозку та проксимальні сегменти великих піальних артерій. Подразнення епендими шлуночків, судинних сплетень, піальних вен та великої частини паренхіми мозку не викликають відчуття болю. До ключових структур, залучених у виникнення первинного ГБ відносяться: великі внутрішньочерепні судини і тверда мозкова оболонка, а також периферичні закінчення трійчастого нерва, які іннервують ці структури; каудальна частина ядра поверхневої чутливості трійчастого нерва, що поширюється до задніх рогів шийного відділу спинного мозку і отримує аферентну іннервацію від першого і другого шийних корінців; вентро-постеро-медальні частини таламусу і кора; гіпоталамус та структури стовбура мозку [26,27] (рис.1.1).

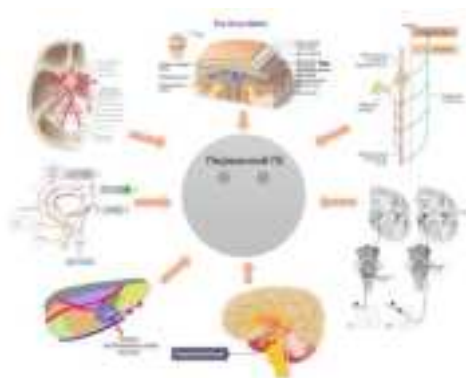


Рис. 1.1 Ключові структури, залучені у виникнення первинного ГБ

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі мігрені та ГБН, є складними, і, незважаючи на певну схожість, між цими двома основними первинними цефалгіями також існують суттєві відмінності. Тож, розглянемо основні ключові аспекти патогенезу ХМ та ХГБН, зображені на рисунку 1.2 [38]

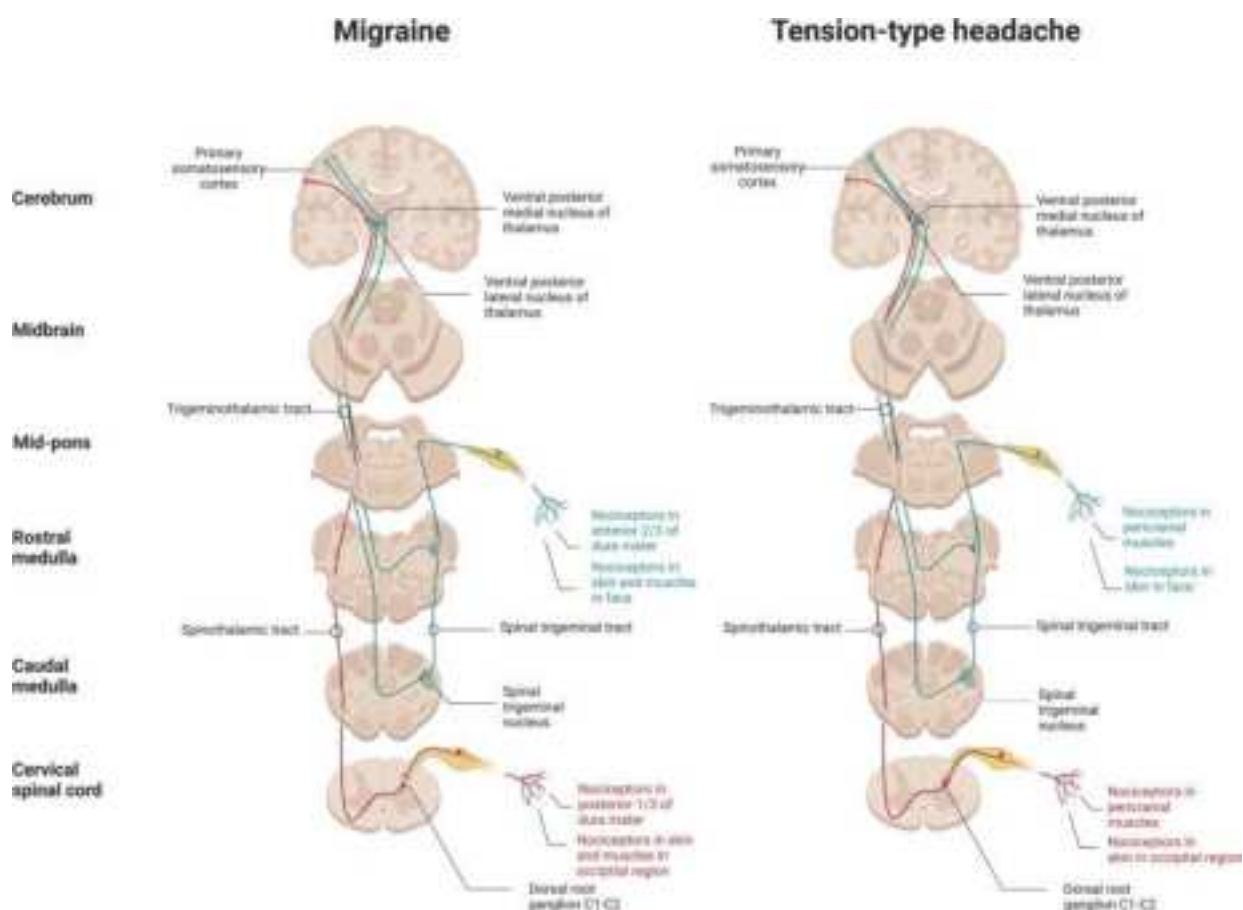


Рис.1.2 Основні етапи патогенезу мігрені та головного болю напруги [38]

**Патогенез мігрені.** Іннервація великих внутрішньочерепних судин і твердої мозкової оболонки трійчастим нервом відома як тригеміно-васкулярна система. Тригеміно-васкулярна система складається з периферичних аксонів трійчастого нерва, які іннервують мозкові оболонки та периферичні внутрішньочерепні кровоносні судини. Чутливі волокна тригеміно-васкулярної системи рухаються у трійчasto-цервікальний комплекс, представлений ядром спинномозкового шляху трійчастого нерва у стовбурі

мозку та задніми рогами шийного відділу спинного мозку. Волокна нейронів трійчасто-цервікального комплексу слідує до таламокортикальних нейронів, і далі до ключових ядер мозку в діенцефалоні та стовбурі мозку, таких як блакитна пляма, періакведуктальна сіра речовина та гіпоталамус. Активація трійчасто-судинних больових шляхів опосередковує характеристики мігренозного болю через вивільнення нейропептидів, таких як кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP) та активуючий поліпептид аденілатциклази гіпофіза (PACAP), на рівні твердої мозкової оболонки. CGRP має потужні вазодилататорні властивості. Окрім того, цей пептид демонструє регуляторну дію на нейрони другого та третього порядку, що, лежить в основі його модуляторної ролі в центральних больових механізмах [39-41]. Підвищення рівня CGRP при мігрені пов'язане зі зменшенням низхідних інгібіторних механізмів, що, в свою чергу, може призводити до схильності до розвитку мігрені через сенсibiliзацію декількох центральних нейронних шляхів [41].

Початок мігренозного нападу опосередкований дисфункцією гіпоталамусу і зовнішніми факторами. Чи сприяє вказана дисфункція гіпоталамічних структур, дуже чітко продемонстрована в продромальній фазі, центральній сенсibiliзації, залишається цікавим питанням для досліджень [42-44].

Завдяки обсерваційним і нейровізуалізаційним дослідженням, а також моделям мігрені на тваринах, у патогенезі мігрені добре встановлена роль таких областей стовбура мозку, як періакведуктальна сіра речовина (PAG) і дорсолатеральна частина мосту, а також визначено, що стовбур мозку виступає як драйвер змін кортикальної активності під час нападу мігрені [44,45]. Зокрема, такі ядра, як блакитна пляма, ростральна вентролатеральна медула, верхнє слюнотворне ядро та клиновидне ядро, є ключовими структурами у модуляції трійчасто-васкулярної больової передачі та автономних реакцій при мігрені. Крім того, пряма і непряма трійчаста активація парабрахіального ядра може пояснити, чому головний та лицевий

біль настільки інтенсивні у порівнянні з іншими болями, тоді як висхідні трійчасто-парабрахіальні-лімбічні зв'язки, зокрема до мигдалини, можуть пояснити афективно-мотиваційні аспекти мігрени, а також аномалії апетиту і смаку [45].

Центральна сенсibiliзація трійчасто-васкулярної системи, особливо каудальної частини трійчастого ядра, відіграє важливу роль у розвитку ХМ, що відбувається під впливом вивільнення цитокінів і збільшення активації астроцитів. Як показано в нейрофізіологічних і нейровізуалізаційних дослідженнях, активація стовбура мозку найбільш виражена за 24 години до початку ГБ і зменшується під час мігренозного нападу [45,46].

Останні функціональні дослідження показали, що порушення зв'язків між гіпоталамусом, спинномозковим ядром трійчастого нерву та кортикальними областями, пов'язані з розвитком хронічної мігрени [45]. Механізми, за допомогою яких гіпоталамус може стати «надактивним» при мігрени, що призводить до сенсibiliзації ноцицепторів трійчастого нерва, досі невідомі. Анатомічно гіпоталамус має прямі та непрямі зв'язки з таламусом, трійчастою системою і симпатичними та парасимпатичними нейронами стовбура мозку, впливаючи на ноцицептивну та вегетативну регуляцію при мігрени. Стрес, який вважається поширеним тригером мігрени, може активувати каппа-опіоїдні рецептори на тубероінфундибулярних дофамінергічних нейронах, що призводить до збільшення циркулюючого пролактину, викликаючи сенсibiliзацію аферентів трійчастого нерва, особливо у жінок. Крім того, гіпоталамус має хемочутливі нейрони, які можуть виявляти метаболічні зміни в мозку та на периферії. Екзогенні подразники, що спричиняють зміну внутрішнього гомеостазу, можуть, таким чином, «підштовхнути» мозок до нападу мігрени через активацію гіпоталамуса [43,44,47].

Вирішальну роль у сенсорній обробці при мігрени відіграє таламус, отримуючи вхідні дані від рецепторів шкіри та твердої мозкової оболонки, тригеміноваскулярних нейронів другого порядку, а також проектуючи ці

імпульси до кортикальних областей, які беруть участь у вегетативних, афективних та когнітивних функціях. На таламокортикальну синхронізацію впливає мережа нейротрансмітерів і нейропептидів у стовбурі мозку (глутамат, серотонін і норадреналін), ретикулярних областях таламуса (γ-аміномасляна кислота) і ядрах гіпоталамуса (дофамін, гістамін, орексин і меланінвмісний гормон) [48,49]. Існують численні клінічні та доклінічні докази того, що таламус відіграє ключову роль у розвитку центральної сенсibiliзації, світлобоязні та аллодинії при мігрени [49,50].

Нарешті, великі загальногеномні асоційовані дослідження (GWAS) виявили у пацієнтів з мігренню варіанти генів, які опосередковують глутаматергічну нейротрансмісію, що може призвести до аномальної збудливості кори головного мозку та зміни нейропластичності [51-54].

**Патогенез ГБН.** Потенційні патофізіологічні механізми ГБН можна розділити на три великі категорії: міофасціальні механізми (включаючи міофасціальну ноцицепцію), механізми хроніфікації (включаючи центральну сенсibiliзацію та змінену низхідну модуляцію болю) та генетичні фактори [55-57].

У пацієнтів із ГБН під час фази гострого головного болю та, у деяких пацієнтів, поза періодами головного болю, часто спостерігається чутливість перікраніальних м'язів, що вказує на потенційну роль міофасціальних тканин у патофізіології ГБН. Досі дискутується, чи є м'язова чутливість наслідком болю чи вона провокує розвиток нападів ГБН [56,57]. Перікраніальна болючість посилюється разом із тяжкістю та зростанням частоти нападів ГБН, підтверджуючи наявність більш сильної болючості в осіб із ХГБН, ніж у тих, хто має епізодичний ГБН [57]. До того ж, деякі дослідження виявили підвищену чутливість і напруженість перікраніальних м'язів у пацієнтів з епізодичним ГБН або ХГБН, коли у них немає головного болю, порівняно зі здоровими людьми [58].

Слід зазначити, що інгібування синтази оксиду азоту гідрохлоридом NG-монометил-1-аргініну (1-NMMA), який призводить до зниження рівня оксиду

азоту (NO), зменшує біль і напруження м'язів у пацієнтів із ХГБН, підтверджуючи роль NO в модуляції болю при ГБН [59].

Важливу роль у патогенезі ГБН відіграють міофасціальні тригерні точки скелетних м'язів (частина м'язових волокон з підвищеним тонусом), через те, що посилення ноцицепції в міофасціальних тригерних точках може призвести до сенсibiliзації центральних ноцицептивних шляхів. Міофасціальна ноцицепція опосередковується тонкими мієлінізованими (А $\delta$ ) і немієлінізованими (С) волокнами, які активуються різними подразниками, включаючи напругу або скорочення м'язів, запалення та ішемію [57,58].

З патофізіологічної точки зору, стрес може спровокувати виникнення болю або збільшити інтенсивність ГБН через посилення скорочення м'язів, вивільнення катехоламінів і кортизолу, периферичну сенсibiliзацію та/або впливу на центральну обробку болю [23,24,26,32]. Тривале вивільнення кортикостероїдів у людей зі стресом може спричинити пошкодження тканин, що призводить до виникнення болю та посилення відчуття болю.

М'язові ноцицептори активуються декількома медіаторами запалення, такими як серотонін, брадикінін, речовина P і CGRP, що, в свою чергу, призводить до активації та сенсibiliзації периферичних сенсорних аферентних волокон. Деякі дані свідчать про зв'язок між міофасціальним болем та локальною м'язовою ішемією, ймовірно, спричиненою тривалим скороченням м'язів, змінами в метаболізмі, мікроциркуляції та мітохондріальній функції, при ГБН та інших міофасціальних больових розладах [24,26].

Трансформація епізодичного ГБН у хронічний залишається не до кінця зрозумілим процесом. Механізм хроніфікації ГБН може включати сенсibiliзацію нейронів другого порядку в задньому розі спинного мозку або спинномозковому ядрі трійчастого нерва, сенсibiliзацію супраспинальних нейронів і зниження антиноцицептивної або модулюючої активності надспинальних структур, таких як таламус, лімбічна система, моторна кора та соматосенсорна кора [10,55,59].

Нейровізуалізаційні дослідження виявили функціональні та структурні зміни в кортикальних областях, залучених до обробки болю у пацієнтів із ГБН [60]. Наприклад, зменшення об'єму сірої речовини в ділянках лімбічної системи, таких як острівець і передня поясна кора, було виявлено у пацієнтів із ХГБН і пацієнтів з ХМ, порівняно з пацієнтами з епізодичним ГБН і пацієнтами з епізодичною мігренню [60,61].

Конкретні гени, які є причиною ГБН, точно невідомі. Дослідження виявили можливий вплив генотипу поліморфної області, зчепленої з геном 5-НТТ (5-НТТLPR) і поліморфізму Val158Met COMT (кодує катехол-О-метилтрансферазу) на ризик розвитку ХГБН. А ось наявність гену APOE-ε4 розглядається як захисний механізм від розвитку ГБН [62].

Враховуючи аспекти патофізіологічних механізмів ХМ і ХГБН, можна припустити, що центральна сенсibiliзація є ключовим фактором у хроніфікації двох розладів, тоді як різниця в клінічних фенотипах між мігренню та ГБН свідчить про те, що це дві різні патології.

## **1.2 Епідеміологія хронічної мігрени та хронічного головного болю напруги.**

ХГБ є важким довготривалим інвалідизуючим станом, який має вищу частоту і тяжкість симптомів, ніж епізодичний головний біль [14,15,17,33].

Оцінка поширеності ГБН та мігрени має відмінності у різних дослідженнях та у різних регіонах світу, частково через відмінності у визначенні випадків ГБ і методах дослідження, частково через етнічні та інші демографічні характеристики населення [1,5,63].

На ХМ страждає, в середньому, 1% – 4% населення всього світу [9,64,65,66], а на ХГБН — близько 2.2% [10,57,63]. За даними проведених епідеміологічних досліджень, ГБН переважає за поширеністю серед жінок із співвідношенням за статтю 1,2:1, що набагато нижче, ніж співвідношення 3:1, яке характерне для мігрени [33,38,51,57].

Мігрень визнана одним із найбільш інвалідизуючих неврологічних захворювань серед дорослих осіб віком до 60 років, поступаючись лише інсульту [67]. Стандартизована за віком поширеність мігрені в цілому становила 14,4% (13,8–15,0): 18,9% (18,1–19,7) для жінок і 9,8% (9,4–10,2) для чоловіків. Поширеність ХМ у країнах Європи, за оцінками, становить близько 2% населення, з найбільшою часткою хворих у Бельгії, де показник поширеності становить 22 400,6 на 100 000 осіб, за нею йдуть Італія та Німеччина [66,67].

Згідно з дослідженням GBD, ГБН визнано другою за поширеністю причиною хронічних захворювань у всьому світі [67]. У 2017 році у всьому світі було зареєстровано 882,4 мільйона нових випадків ГБН. Так, було зареєстровано ~63,6 мільйона нових випадків у Європейському Союзі та ~44,5 мільйона нових випадків у США. За підрахунками, у 2017 році у світі було близько 2,33 мільярда людей із ГБН, із них - 121,6 мільйона у США [63,66,67].

Глобальна поширеність ХГБН становить ~2–3% у більшості популяційних досліджень, хоча значення коливаються від 0,2% до 4,8% [5,8,12,67]. Поширеність ХГБН вища у жінок/дівчат, ніж у чоловіків/хлопців (діапазон 3,0–3,9% проти 1,1–2,0% відповідно), поширеність цього типу ГБ зростає до 39 років, а потім знижується [12,38,67]. Найбільш обтяженими віковими групами за кількістю років життя з інвалідністю для ГБН були особи від 15 до 49 років. Однак, ГБН має набагато нижчу вагу інвалідності, ніж мігрень, загалом він спричинив 7,1 мільйона років життя з інвалідністю, порівняно з 47,2 мільйонами мігрені у всьому світі у 2017 році [67].

Згідно з результатами Глобального тягара хвороб розлади, пов'язані з ГБ, входять до першої десятки патологій за кількістю років життя з непрацездатністю, як для жінок, так і для чоловіків у віковому діапазоні 10-49 років [67-69]. Оскільки і мігрень, і ГБН вражають здебільшого молодих осіб, у потенційно найбільш продуктивний період життя, то ці види первинного ГБ несуть великі економічні втрати. У клінічному дослідженні тягара захворювання пацієнти з епізодичним ГБН повідомили про втрату в

середньому 2,3 робочих днів і 1,6 днів домашньої роботи за останні 3 місяці, тоді як пацієнти з ХГБН повідомили про втрату в середньому 8,9 робочих днів і 10,3 днів домашньої активності за останні 3 місяці [69].

Початок ГБ у 75% пацієнтів з мігренню припадає на вік до 35 років [65]. Дані свідчать, що мігрень може розпочатися у будь-якому віці, але зазвичай це відбувається у період статевого дозрівання та підліткового віку, рідше - після 50 років [63,65]. Для порівняння, вік початку захворювання на мігрень загалом нижчий, ніж на ГБН (< 30 років проти > 30 років), однак поширеність як мігрені, так і ГБН досягає піку у віці 35-39 років, а потім знижується [38,63,70].

З точки зору років, прожитих із інвалідністю (РПІ), мігрень залишається на першому місці з показником 754/100 000 стандартизованих за віком РПІ у 2019 році, в той час як на ГБН припадає лише 73,9/100 000 стандартизованих за віком РПІ [69,71]. Обидва захворювання продемонстрували зростання частоти випадків на 7,7% та 4,1%, відповідно, з 1990 року по 2019 рік [71].

Загальноєвропейський аналіз економічного тягаря ГБ показав, що середні прямі витрати на епізодичну мігрень становлять 746 євро на рік на пацієнта, тоді як середні прямі витрати на ХМ - 2 427 євро на рік [63-65,67,71]. У США ці витрати приблизно втричі вищі [65]. За даними епідеміологічних досліджень, кількість робочих днів, втрачених через ГБН, становила 820, а кількість робочих днів, втрачених через мігрень, - 270 на 1000 осіб на рік, що свідчить про більший тягар ГБН [57, 68,69]. Дослідження показують, що мігрень асоціюється з більшими витратами економічних ресурсів і медичними витратами при амбулаторному, стаціонарному та невідкладному лікуванні, порівняно з ГБН [68]. Фактично, ця ситуація значно погіршується із хронізацією ГБ. У дослідженні, проведеному в 2020 році, було зазначено, що втрата робочих днів становила 7,1% при мігрені та 2,2% при ГБН [69]. Тому існують думки, що мігрень створює більший тягар порівняно з ГБН, особливо з точки зору втрачених робочих днів та економічних витрат.

### **1.3 Фактори ризику хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги.**

На розвиток ХМ впливає комбінація модифікованих і немодифікованих факторів ризику [72-77]. Багато робіт доводять, що надмірне вживання ліків для лікування мігренозних нападів при епізодичній мігрені є значним модифікованим фактором ризику розвитку ХМ [72].

Висока частота днів ГБ, особливо 10 або більше днів на місяць, значно підвищує ризик переходу від епізодичної до хронічної форми мігрені [74, 76].

Наявність депресивного розладу та стресові життєві події пов'язані з підвищеним ризиком ХМ [73,74].

Надмірна вага або ожиріння є ще одним змінюваним фактором ризику, пов'язаним із ХМ [73,75]. Існує твердження, що надмірне споживання кофеїну може сприяти прогресуванню мігрені, а отже також визначатися як модифікований фактор ризику даної патології [74].

Важливим фактором ризику ХМ є порушення сну: погана якість сну або розлади сну впливають на ризик розвитку ХМ [74,78].

Визначені демографічні фактори, такі як вік, жіноча стать і низький рівень освіти є немодифікованими факторами ризику, які підвищують вірогідність розвитку ХМ [73,77].

Слід зазначити, що ХМ пов'язана з судинними факторами ризику, які є більш поширеними у пацієнтів із ХМ та їхніх родичів порівняно з тими, хто страждає на епізодичну мігрень [79].

Тепер зупинимось на факторах ризику ХГБН, які вивчені менш детально, порівняно з факторами ризику ХМ [70,78,80,81]. ХГБН частіше зустрічається у жінок, і з віком частота даного типу ГБ знижується, отже немодифікованим фактором є стать та молодший вік [63,80].

Куріння пов'язане з підвищеним ризиком ХГБН, хоча його вплив більш виражений при мігрені, а от вживання алкоголю істотно не впливає на ризик ХГБН [81].

Стрес і порушення режиму сну є суттєвими факторами ризику ХГБН, причому сильний стрес і поганий сон протягом наступних днів посилюють тяжкість симптомів ГБ [78].

Тривожні та депресивні розлади значно більше поширені серед хворих на ХГБН, ніж у тих, хто має епізодичні ГБН, що дозволяє виділити значущі психологічні фактори ризику ХГБН [82,83].

Ожиріння не є значущим фактором ризику розвитку ХГБН, однак абдомінальне ожиріння та порушення опорно-рухового апарату, наприклад біль у нижній частині спини, частіше спостерігаються у пацієнтів з ХГБН [80,81,84].

Цікаво, що відсутність системи сімейної підтримки пов'язані з вищим ризиком ХГБН [70,80,81].

Отже, на розвиток ХМ та ХГБН впливає комбінація модифікованих і немодифікованих факторів ризику. Ключові фактори, які можна змінити, включають надмірне вживання ліків, частоту головного болю, депресію, ожиріння та фактори способу життя, такі як споживання кофеїну та якість сну. На ХГБН також впливає сукупність демографічних факторів, способу життя, психологічного та фізичного здоров'я. Основними факторами ризику є жіноча стать, стрес, порушення режиму сну, тривога та депресивні розлади. Усунення цих факторів, шляхом зміни способу життя та психологічної підтримки, потенційно, може зменшити прогресуванню від епізодичного ГБ до хронічного. А розуміння факторів ризику ГБ має важливе значення для розробки ефективних стратегій профілактики та контролю вказаних первинних цефалгій.

#### **1.4 Діагностичні критерії хронічної мігрени та хронічного головного болю напруги**

Широко визнані складнощі, пов'язані з розрізненням ГБН і мігрени в клінічній практиці, клінічних та епідеміологічних дослідженнях [85, 86]. Оскільки на даний час не існує специфічних діагностичних тестів і

біомаркерів, діагностика більшості первинних розладів ГБ продовжує ґрунтуватися виключно на клінічній оцінці, що часто ускладнює діагностичний процес. Часом, це може призводити до того, що клініцисти помилково діагностують у пацієнта мігрень, тоді як насправді у нього спостерігається ГБН, і навпаки [38,84]. Більше того, співіснування ГБН і мігрени може ще більше ускладнити діагностику. Описані випадки, коли лікар-фахівець діагностував ГБН, а при огляді щоденника ГБ у пацієнтів виявлялася мігрень [87].

То ж, для встановлення діагнозу первинного ГБ, необхідна відповідна клінічна оцінка, з урахуванням всіх деталей анамнестичного дослідження, включаючи початок ГБ, його тривалість і частоту, а також особливості болю, супутні симптоми та фактори, що обтяжують і полегшують біль.

Розглянемо визначені діагностичні критерії мігрени без аури та мігрени з аурою, запропоновані ICHD-3 [2].

### **Діагностичні критерії мігрени без аури:**

A. Принаймні п'ять атак, що відповідають критеріям B-D.

B. Напади головного болю тривалістю 4-72 години (без лікування або безуспішного лікування).

C. Принаймні дві з наступних чотирьох характеристик:

1. одностороння локалізація;
2. пульсуючий характер болю;
3. середня або виражена інтенсивність болю;
4. посилюється звичайними фізичними навантаженнями, такими як ходьба або підйом по сходах.

D. Принаймні одна з наступних характеристик під час нападу болю:

1. нудота і/або блювота;
2. фотофобія або фонофобія.

E. Не відповідає критеріям іншого головного болю, згідно ICHD-3.

### Діагностичні критерії мігрені з аурою:

А. Принаймні дві атаки, що відповідають критеріям В-D.

В. Один або декілька з наступних повністю оборотних симптомів аури:

1. зорові;
2. сенсорні;
3. порушення мови;
4. моторні;
5. стовбурові;
6. ретинальні.

С. Принаймні три з наступних шести характеристик:

1. принаймні один симптом аури, який розвивається поступово протягом  $\geq 5$  хвилин
2. два або більше симптомів аури виникають послідовно
3. кожен окремий симптом аури триває від 5 до 60 хвилин
4. принаймні один симптом аури є одностороннім
5. принаймні один симптом аури є позитивним
6. аура супроводжується головним болем, або біль виникає протягом години від початку симптомів аури.

Е. Не відповідає критеріям іншого головного болю, згідно ІСНД-3.

Слід зазначити, що аура — це комплекс неврологічних симптомів, який зазвичай виникає перед головним болем, але аура також може спостерігатися після початку фази головного болю або продовжуватися саме у фазі головного болю [31]. Найбільш поширеними типами аури є зорова, сенсорна та мовленнєва.

Надалі, сформулюємо визначені ІСНД-3 діагностичні критерії ГБН.

### Діагностичні критерії головного болю напруги:

А. Частота болю (від  $< 12$  днів/рік до  $\geq 180$  днів на рік).

В. Тривалість: від 30 хв до 7 днів.

С. Принаймні дві з наступних чотирьох характеристик:

1. двостороння локалізація;

2. тиснучий або стягуючий (не пульсуючий) характер болю;
3. легка або середня інтенсивність;
4. не посилюється звичайними фізичними навантаженнями, такими як ходьба або підйом по сходах.

D. Обидва критерії: для нечастого і частого епізодичного ГБН:

1. відсутність нудоти або блювоти;
2. не більше одного супутнього симптому: фотофобія або фонофобія.

Обидва критерії: для хронічного ГБН:

1. не більше одного супутнього симптому: фотофобія, фонофобія або легка нудота;
2. відсутність помірної або вираженої нудоти та блювання.

E. Не відповідає критеріям іншого головного болю, згідно ICHD-3.

Даний тип первинної цефалгії слід запідозрити у будь-якої особи, яка повідомляє про рецидивуючий ГБ легкої або помірної інтенсивності, і не відповідає жодним критеріям вторинного ГБ [2]. Діагноз ГБН є найбільш вірогідним у пацієнтів, що відзначають двосторонній ГБ, який має стягуючий або тиснучий характер. Так, типовим описом ГБН є відчуття стягування гумової стрічки навколо голови, або ж, ГБН часто описують як «градуйований», оскільки інтенсивність болю зростає разом із частотою головного болю [10,22,24].

При ХГБН головні болі є більш частими, інтенсивними та частіше потребують медичної допомоги, ніж при епізодичному ГБН [11]. ХГБН зазвичай розвивається поступово в осіб з раніше діагностованим епізодичним ГБН. У популяційній вибірці осіб із ХГБН, біль має двобічну локалізацію у 88% випадків, давить або стискає у 83% випадків, має легку або помірну інтенсивність у 96% випадків і не посилюється під час рутинної фізичної активності у 71% випадків [10,11]. Крім того, 58% осіб із ХГБН не повідомляли про нудоту, світлобоязнь або фонофобію як супутні симптоми [11].

Перикраніальна болочість є найпоширенішою аномальною знахідкою при ХГБН, і частіше зустрічається у пацієнтів з ХГБН, ніж у пацієнтів з епізодичним ГБН або мігренню [32, 88].

Найкращим доступним інструментом для оцінки ГБН та мігрені є діагностичні щоденники ГБ, які можуть використовуватися для постановки діагнозу та прийняття клінічних рішень [18,19,20]. Щоденники головного болю допомагають пацієнтам визначати клінічні характеристики ГБ та супутні симптоми, однак при хронізації первинного ГБ актуально доповнити щоденники пацієнтів шкалами та опитувальниками, що будуть корисними для комплексної оцінки болю, впливу психоемоційних факторів та визначення рівня якості життя хворих на ХГБ.

### **Висновки до розділу 1.**

Отже, ХМ та ХГБН є досить поширеними складними нейробиологічними розладами та серйозними інвалідизуючими станами, які характеризуються частішими та тяжчими симптомами, порівняно з епізодичними типами ГБ, що підкреслює необхідність раннього діагностування та ефективного лікування цих станів.

Епідеміологічні дослідження останніх років доводять невинне зростання кількості хворих на хронічні первинні цефалгії у світі. Однак, дані щодо поширеності ХГБ є варіабельними, що може бути пов'язано з різницею у методологіях визначення типу ГБ, демографічних та етнічних характеристиках населення.

Детальна клінічна оцінка є ключовим аспектом для встановлення діагнозу первинного ГБ. Вона має враховувати анамнестичні характеристики ГБ, включаючи його початок, тривалість, частоту, характеристики болю, супутні симптоми, а також фактори, що полегшують або погіршують стан пацієнта з ГБ.

Особливу увагу слід приділяти диференціації хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги, зважаючи на наявність спільних симптомів та можливість помилкової діагностики.

Диференціація хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги часто може бути складним завданням, і призводити до встановлення помилкових діагнозів. Адже, на даний час не існує специфічних біомаркерів, нейровізуалізаційних характеристик або чітких діагностичних тестів для диференціації цих найрохповсюдженіших типів первинного головного болю.

Неоднозначність визначених критеріїв ймовірного хронічного головного болю напруги і складнощі, що виникають при розрізненні хронічних первинних цефалгій свідчать про потребу в удосконаленні підходів до диференціації хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги, потенційно, шляхом розробки нових діагностичних інструментів.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ.

### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Дизайн дослідження. Критерії включення та виключення.**

Дослідження у рамках дисертаційної роботи було проведено на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету (Дніпро, Україна). Період здійснення набору та обстеження пацієнтів тривав з 2019 по 2022 рік, та проводився на базі Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова Дніпропетровської обласної ради» у місті Дніпро, Україна.

Дослідження проводились із дотриманням усіх етичних стандартів, визначених в Гельсінській декларації про етичні засади медичних досліджень з участю людей, та Загальній декларації ЮНЕСКО про біоетику і права людини, після погодження комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Перед проведенням будь-яких процедур, включених у рамки дослідження, усі учасники підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, на проведення процедур даного дослідження, а також на збір та обробку даних. Відбір пацієнтів для участі у дослідженні проводився у відповідності до критеріїв включення та виключення.

*Критерії включення до дослідження:*

1. Здатність і бажання пацієнта надати інформовану згоду на участь у дослідженні, а також виконати процедури дослідження.
2. Установлений діагноз «Хронічний головний біль напруги» або «Хронічна мігрень» (згідно Міжнародної класифікації головного болю 3 перегляду, 2018 року).
3. Вік пацієнта від 18 до 65 років.

*Критерії виключення:*

1. Черепно-мозкова травма в анамнезі.
2. Хірургічне втручання у шийно-черепно-нижньощелепній області в анамнезі.
3. Зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами, анальгетиками в анамнезі.
4. Онкологічні захворювання.
5. Тяжкі декомпенсовані супутні захворювання.
6. Наявність будь-якої іншої неврологічної патології, яка б могла зумовити появу головного болю.
7. Наявність психічних розладів в анамнезі (у тому числі, порушення емоційної сфери, розлади когнітивних функцій).
8. Прийом профілактичної терапії головного болю (ГБ) на момент обстеження.

Контрольні групи вважалися прийнятними, якщо обстежені повідомляли про п'ятнадцять або менше епізодів головного болю за попередній рік, і не відповідали жодному з критеріїв виключення, перерахованих вище.

*Дизайн дослідження.* Під час планування дослідження було розроблено його дизайн, який включав чотири етапи (рис.2.1).

## Дизайн дослідження

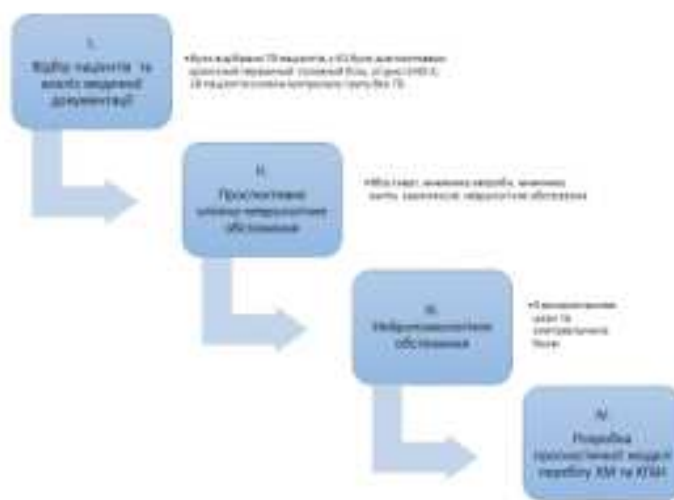


Рис.2.1 Етапи проведеного дослідження

На першому етапі здійснювався літературний огляд з обраної теми, відбір пацієнтів та аналізувалися основні клініко-анамнестичні характеристики головного болю. На другому етапі проводилося поглиблене проспективне клініко-неврологічне обстеження відібраних пацієнтів, деталізація провокуючих факторів ГБ. Третій етап включав проведення нейропсихологічного обстеження досліджуваних осіб, а на заключному, четвертому, етапі проводилася статистична обробка та аналіз отриманих даних, визначалися основні прогностичні чинники, що впливають на перебіг ХГБ з метою розробки прогностичної моделі.

Усі обстежені хворі – жителі Дніпропетровської області, що зверталися за амбулаторною допомогою на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР» протягом 2019-2022 років. Пацієнти, що були включені у дослідження мали встановлений діагноз «Хронічний головний біль напруги» або «Хронічна мігрень» (згідно Міжнародної класифікації головного болю 3 перегляду, 2018 року). Усі учасники дослідження були поділені у три групи: 1 група - пацієнти з ХМ (n=30), 2 група - пацієнти з ХГБН (n=31) та 3 - контрольна група (n=18). У групі пацієнтів на ХМ було виділено дві підгрупи: ХМ без аури (n=16) та ХМ з аурою (n=14).

## **2.2 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих.**

До дослідження було включено 79 пацієнтів, 39,2% з яких мали ХГБН, 38% хворих із ХМ та 22,8% - особи без хронічного ГБ. Поміж пацієнтів на ХМ 53,3% мали ХМ без аури і 46,7%, відповідно, ХМ з аурою. На момент обстеження пацієнти мали встановлений діагноз ХМ або ХГБН на основі загальноприйнятих діагностичних критеріїв, визначених ІСНД-3. До контрольної групи увійшли особи без хронічного первинного головного болю, які не мали критеріїв виключення, визначених у дослідженні. Ці пацієнти повідомляли не більше ніж про 15 епізодів ГБ за останній рік. Відсоткові показники структури, включених у роботу пацієнтів, наведено на рисунку 2.2.

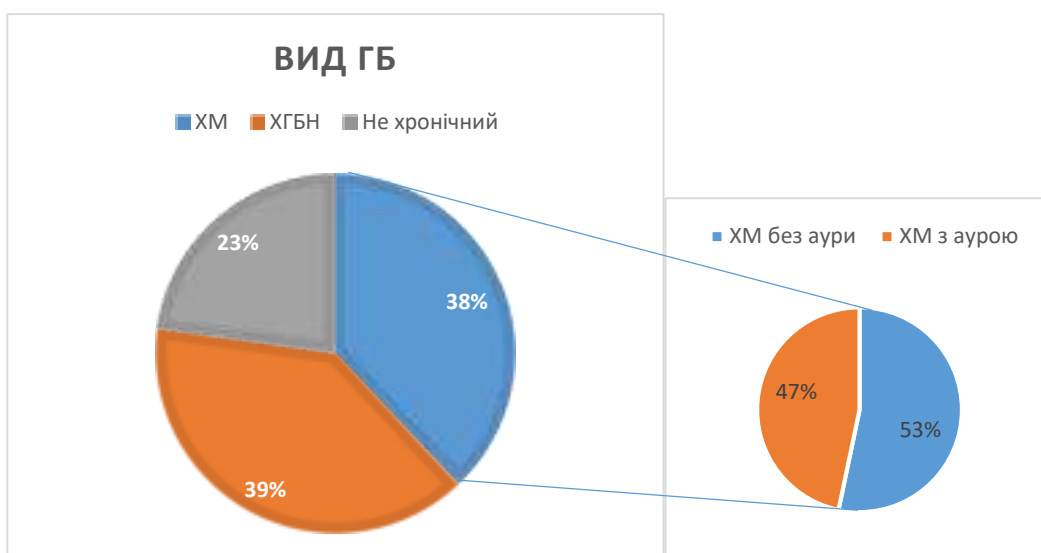


Рис.2.2 Вид головного болю у обстежених пацієнтів

Серед осіб, обстежених у рамках проведеного дослідження, було 55 жінок (69,6%) та 24 чоловіки (30,4%). Найсуттєвіша відмінність у гендерному розподілі спостерігалась у групі пацієнтів із ХМ, що відображає специфічні для мігрені особливості з переважанням у структурі жіночої статі [9,28,52]. Розподіл пацієнтів, залучених у дослідження, за статтю продемонстровано на рисунку 2.3.



Рис. 2.3 Співвідношення за статтю обстежених хворих за групами дослідження

Розбіжність за статевим розподілом між пацієнтами з ХМ та іншими групами була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Як видно з рисунку 2.3, у групі хворих з ХГБН розподіл за статевою ознакою був майже рівнозначним – 15 жінок (48,4%) та 16 чоловіків (51,6%), а от співвідношення між жіночою та чоловічою статтю у групі на ХМ становило 29:1. Розподіл за статтю осіб контрольної групи був співставним до основних досліджуваних груп, 61,11% жінок та 38,89% чоловіків відповідно.

Віковий діапазон обстежених хворих знаходився в межах від 22 до 64 років, середній вік становив 39,0 (32,5; 44,0) років (рис. 2.4).

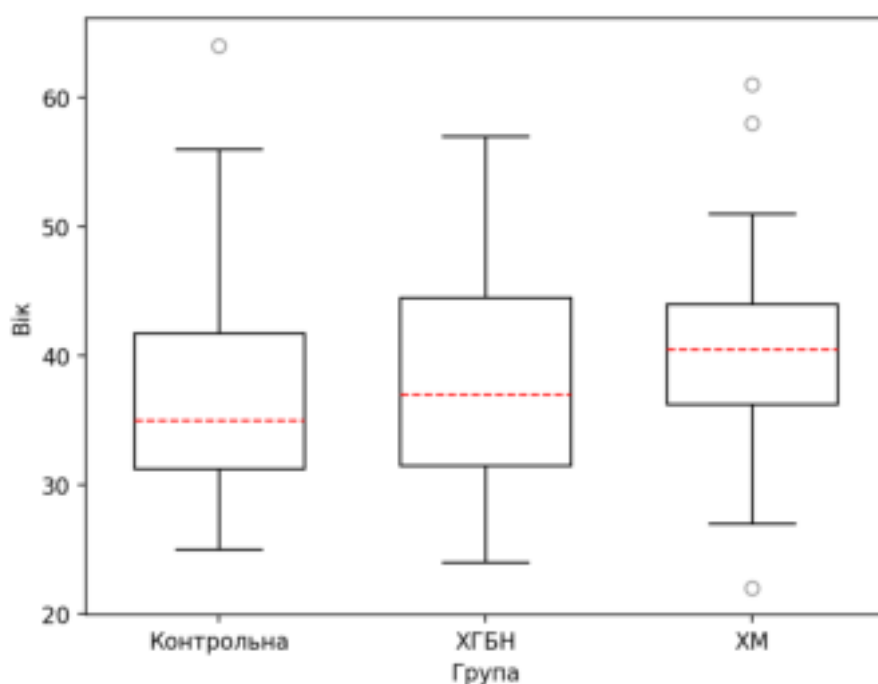


Рис. 2.4 Вік обстежених хворих за групами дослідження

Як видно з рис 2.4, середній віковий діапазон групи пацієнтів з ХМ складав 40,5 (36,2; 44,0) років, у групі пацієнтів з ХГБН становив 37,0 (31,5; 44,5) років, а у контрольній групі – 38,2 (33,2; 43,6) років, однак ці розбіжності не були статистично значущими ( $p = 0,161$ ). Дане спостереження може свідчити, що при ХМ та ХГБН вік не є основним фактором, який впливає на клінічні особливості і не має суттєвого значення для диференціації груп. Відсутність статистично значущих відмінностей за віком між групами може розглядатися як позитивний момент, із точки зору більш об'єктивного

порівняння досліджуваних хворих, що дозволяє уникнути вікової упередженості при аналізі інших досліджуваних параметрів.

Стосовно віку початку ГБ, найстарший вік початку ГБ спостерігався у пацієнтів із ХБГН (32,0 (27,5;36,5) роки), а наймолодший — у пацієнтів із ХМ (15,0 (12,0;21,0) років), що продемонстровано у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Вікові характеристики дебюту головного болю у пацієнтів  
дослідження**

Категорія	Всі (n=79)	Контрольна (n=18)	ХБГН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Вік початку головного болю, роки</b>					
Нижній кuartиль	20,5	25,0	27,5	12,0	<i>a</i> <0,01 <i>b</i> <0,01 <i>c</i> =1,00
Медіана	28,0	29,5	32,0	15,0	
Верхній кuartиль	35,0	39,8	36,5	21,0	
<b>Початок головного болю до менархе, n (%)</b>					
Ні	43 (78,2)	11 (100,0)	15 (100,0)	17 (58,6)	<i>a</i> =0,01 <i>b</i> =0,05
Так	12 (21,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (41,4)	

*Примітка: a – порівняння ХБГН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХБГН і контрольної групи.*

Як видно з таблиці 2.1, вік початку ГБ у пацієнтів із ХМ статистично значуще відрізнявся від пацієнтів з ХБГН та контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Ранній початок ГБ в осіб із ХМ, ймовірно, зумовлений більш значущою роллю генетичних факторів у розвитку мігрени. Адже існують доведені дані, щодо вирішальної ролі генетичних факторів, включаючи специфічні генні мутації та

полігенні варіації, у визначенні віку початку та клінічних характеристик мігрени [51,53].

Також, слід зазначити те, що лише у групі пацієнтів із ХМ спостерігався початок ГБ до менархе (12 (41,4%) пацієнтів), і за даним параметром пацієнти з ХМ статистично значуще відрізнялись від пацієнтів інших груп ( $p < 0,05$ ). Вірогідно, різниця віку початку ГБ у пацієнтів із досліджуваними первинними цефалгіями може бути пов'язаною з патогенетичними факторами ГБ. Так, у патогенезі ХМ домінуючу роль мають нейроваскулярні чинники, тоді як ХГБН частіше зумовлений м'язовою напругою та психологічними чинниками, що може бути основою розбіжності у віці початку ГБ.

Цікаво, що у підгрупі хворих на ХМ без аури показник середнього віку початку ГБ становив 21,0 (16,8; 31,8) рік, а у підгрупі пацієнтів на ХМ з аурою 11,5 (10,0; 12,8) років, що також мало статистичну значущість ( $p < 0,01$ ) (рис 2.5).

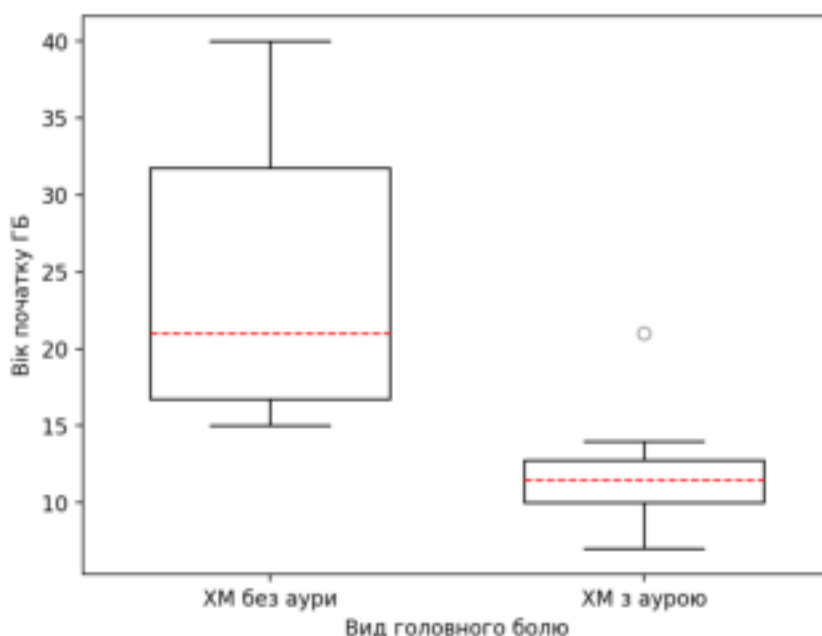


Рис. 2.5 Вік пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури

Низький середній вік початку ГБ у пацієнтів з аурою (11,5 років), як видно з рисунку 2.5, може говорити про більш виражений вплив генетичної

схильності у даних пацієнтів чи нейробіологічних особливостей мігрени з аурую. Співставні з отриманими у дослідженні дані, стосовно вікового дебюту мігрени, в залежності від наявності аури, були висвітлені у великому обсерваційному дослідженні осіб з мігренню [89].

Переважає більшість пацієнтів (56 (70,9%) пацієнтів) мали вищу освіту, значущих відмінностей між групами за цим параметром виявлено не було (табл.2.2). З одного боку, ці дані свідчать про те, що рівень освіти не є значущим фактором, який впливає на перебіг ХМ і ХГБН, адже обидва стани однаково часто зустрічаються серед осіб із вищою освітою. Але з іншого боку, це також може говорити про те, що рівень освіти впливає на обізнаність пацієнтів про власний стан і зацікавленість у вирішенні проблеми ГБ.

Таблиця 2.2

### Загальні клінічні характеристики пацієнтів у дослідженні

Категорія	Всі (n=79)	Контрольна (n=18)	ХГБН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Вища освіта</b>					
Ні	23 (29,1)	7 (38,9)	7 (22,6)	9 (30,0)	<i>a=1,00</i> <i>b=1,00</i> <i>c=1,00</i>
Так	56 (70,9)	11 (61,1)	24 (77,4)	21 (70,0)	
<b>Обтяжений сімейний анамнез</b>					
Ні	62 (78,5)	17 (94,4)	28 (90,3)	17 (56,7)	<i>a=0,02</i> <i>b=0,04</i> <i>c=1,00</i>
Так	17 (21,5)	1 (5,6)	3 (9,7)	13 (43,3)	
<b>ІМТ, кг/м<sup>2</sup></b>					
Нижній кuartиль	21,4	22,2	21,8	20,9	<i>a=0,18</i> <i>b=0,40</i> <i>c=1,00</i>
Медіана	23,1	23,6	23,7	22,1	
Верхній кuartиль	24,9	24,4	26,2	24,1	

Примітка: *a* – порівняння ХГБН та ХМ; *b* – порівняння ХМ і контрольної групи; *c* – порівняння ХГБН і контрольної групи.

З таблиці 2.2 видно, що медіана ІМТ пацієнтів дослідження знаходилась у межах норми, та відмінностей між групами виявлено не було, що дозволяє виключити цей показник як значущий у рамках даного дослідження. Однак, за даними деяких робіт, ІМТ є фактором, що впливає на тяжкість перебігу ХМ, так, ожиріння підвищує ризик і частоту нападів мігрені [90]. Втім, за даними наукових досліджень, вплив даного фактору на перебіг ХГБН обмежений, що вказує на те, що ІМТ є більш важливим фактором для мігрені, ніж для ГБН [84].

Обтяжений сімейний анамнез за ГБ визначався у 13 пацієнтів із ХМ, що становило 43,3 % хворих. Для порівняння, цей показник у групі пацієнтів із ХГБН склав 9,7% (n=3).

При аналізуванні пацієнтів із ХМ, в залежності від наявності аури, не було виявлено статистично значущих відмінностей у статевому розподілі, частоті вищої освіти та за ІМТ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Загальні клінічні характеристики пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури**

<b>Категорія (95 % ДІ)</b>	<b>Всі (n=30)</b>	<b>ХМ без аури (n=16)</b>	<b>ХМ з аурою (n=14)</b>	<b>p</b>
<b>Стать</b>				
Жіноча	29 (96,7)	16 (100,0)	13 (92,9)	0,47
Чоловіча	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	
<b>Вища освіта</b>				
Ні	9 (30,0)	6 (37,5)	3 (21,4)	0,44
Так	21 (70,0)	10 (62,5)	11 (78,6)	
<b>ІМТ, кг/м<sup>2</sup></b>				
Медіана	22,1 (20,9; 24,1)	23,0 (21,7; 24,8)	21,8 (20,3;22,7)	0,21

*Примітка: p – розбіжності між групами за  $\chi^2$  Пірсона для якісних ознак, за t критерієм Ст'юдента для кількісних.*

Як видно з наведеної таблиці 2.3, в обох підгрупах значно переважали жінки, і більшість половини обстежених пацієнтів в обидвох підгрупах мали вищу освіту (62,5% пацієнтів з ХМ без аури та 78,6% осіб із ХМ з аурою,  $p=0,44$ ). ІМТ знаходився в межах норми, як у пацієнтів на ХМ без аури, так і пацієнтів з аурою (медіана 23,0 та 21,8, відповідно).

А ось обтяжений сімейний анамнез та початок ГБ до менархе статистично значуще відрізняли пацієнтів обидвох підгруп ( $p < 0,01$ ), що продемонстровано у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Обтяженість сімейного анамнезу та початок ГБ до менархе  
у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури**

Категорія (95 % ДІ)	Всі (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	p
<b>Обтяжений сімейний анамнез</b>				
Ні	17 (56,7)	15 (93,8)	2 (14,3)	$<0,01$
Так	13 (43,3)	1 (6,2)	12 (85,7)	
<b>Початок ГБ до менархе</b>				
Ні	17 (58,6)	16 (100,0)	1 (7,7)	$<0,01$
Так	12 (41,4)	0 (0,0)	12 (92,3)	

Так, 93,8% пацієнтів із ХМ без аури не відмічали обтяженості сімейного анамнезу за ГБ, на противагу цьому 85,7% хворих на ХМ з аурою відмічали наявність сімейної схильності до мігрени. У жодної пацієнтки із ХМ без аури мігрень не починалася до менархе, а от у підгрупі пацієнток з аурою, 92,3% хворих повідомили про початок мігренозних нападів до менархе.

Отже, статевий розподіл, рівень освіти та ІМТ не впливали на наявність чи відсутність аури, що говорить про те, що соціальні та антропометричні

характеристики не є визначальними для пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури.

Однак, у пацієнтів із аурою частіше спостерігався обтяжений сімейний анамнез та початок ГБ до менархе, ніж у пацієнтів без аури ( $p < 0,01$ ), що підтверджує виражений вплив генетичних факторів на розвиток мігрені з аурою. Існують дані про те, що генетичні фактори можуть відігравати провідну роль у розвитку мігрені з аурою, що обумовлює ранній початок ГБ у цих пацієнтів [54].

### 2.3 Характеристика методів дослідження

Оскільки діагностика ХМ та ХГБН базується лише на клінічних, анамнестичних та нейропсихологічних ознаках, у дослідженні, окрім клініко-анамнестичного та неврологічного обстеження, були використані валідовані шкали та опитувальники, які дозволили об'єктивно та комплексно оцінити стан пацієнтів із досліджуваними хронічними первинними типами ГБ.

З метою оцінювання кількісних характеристик болю у пацієнтів включених у дослідження використовувалася візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) [91,92]. ВАШ є інструментом для суб'єктивного вимірювання пацієнтами інтенсивності свого больового відчуття. Зазвичай дана шкала представлена як горизонтальна лінія довжиною 10 см, з маркерами на обох кінцях:

Лівий кінець: "Немає болю" (0 балів)

Правий кінець: "Найсильніший біль" (10 балів)

Пацієнт позначає точку на лінії, яка відповідає інтенсивності його болю в даний момент. Після чого медичний працівник вимірює відстань від лівого краю до цієї точки (в сантиметрах) і отримує числове значення, яке відображає інтенсивність болю пацієнта. У дослідженні, діапазон ВАШ від 1 до 3 оцінювався як «легкий біль», від 4 до 6 - як помірний, і від 7 до 10 - як виражений. Шкалу ВАШ наведено у додатку В.

Для оцінювання якісних характеристик болю у пацієнтів дослідження, використовувався опитувальник болю Мак-Гілла (ОМГ) [93,94,95]. За допомогою багатомодального ОМГ проводилося вимірювання сенсорно-дискримінативних, мотиваційно-афективних та когнітивно-оцінювальних компонентів болю [95,96]. ОМГ дозволяє якісно і кількісно оцінити біль, враховуючи при цьому психоемоційний стан пацієнта під час больового синдрому. Класичний варіант ОМГ складається з 78 пунктів, об'єднаних у 4 підшкали, які оцінюють сенсорно-дискримінативні, мотиваційно-афективні, когнітивно-оцінювальні та інші аспекти болю. Виділяють наступні підшкали: сенсорна (підкласи 1–10), афективна (підкласи 11–15), оцінювальна (підклас 16) та інші (підкласи 17–20). Окремо виділяється однопунктова шкала інтенсивності болю. Кожне значення (оцінка), пов'язане з дескриптором, ґрунтується на його позиції в наборі слів. Визначені у шкалі слова-характеристики болю були отримані з записів слів пацієнтів із хронічним болем; ці дескриптори потім класифікували за підкласами та рангами за допомогою числової шкали.

Результати ОМГ оцінюють, підраховуючи кількість обраних слів (0–20 слів) у кожній підшкالی. Так, індекс оцінки болю варіюється від 0 до 78 балів на основі рангових значень слів. Кожне значення дескриптора ґрунтується на його позиції в наборі слів, де перше слово отримує 1 бал, наступне – 2 бали, і так до 5 балів. Значення рангу підсумовуються в кожному підкласі, а також вираховується загальне значення. Вищий бал за ОМГ свідчить про сильніший біль, а індекс оцінки болю інтерпретується як з точки зору кількісних (кількість використаних слів та їх рангові значення), так і якісних (конкретні обрані слова) характеристик. ОМГ наведено у додатку Д.

Для вимірювання впливу головного болю на аспекти повсякденного життя людини у дослідженні було використано опитувальник тяжкості впливу головного болю на повсякденне життя НІТ-6 (Headache Impact Test-6) [97,98]. Даний опитувальник складається з шести запитань, які охоплюють різні аспекти повсякденного життя, такі як робота, навчання, домашні обов'язки та

соціальні взаємодії. Кожне питання оцінюється за шкалою від 6 до 13 балів, і загальна оцінка варіює від 36 до 78 балів. У даній роботі, визначення впливу головного болю на повсякденне життя пацієнтів виконувалося, згідно наступних рангових показників:

60-78 балів – виражений вплив ГБ на життя;

56-59 балів – суттєвий вплив ГБ на життя;

50-55 балів – незначний вплив ГБ на життя;

49 і менше балів – ГБ дуже мало впливає на життя або взагалі не впливає.

Форму опитувальника тяжкості впливу головного болю НІТ-6 наведено у додатку Г.

Оцінка якості життя пацієнтів, що були включені у дослідження, приводилася на основі результатів короткої форми опитувальника SF-12 (12-item Short Form Survey) [99], щодо рівня якості життя. Опитувальник SF-12 являє собою коротку версію опитувальника SF-36, який використовується для оцінки загального стану здоров'я людини. Він складається із 12 запитань, що охоплюють фізичне та психічне здоров'я людини. Основні аспекти, які оцінює SF-12, включають:

Фізичне здоров'я: оцінка обмежень у фізичній активності через проблеми із здоров'ям чи біль та загальне відчуття людиною фізичного здоров'я.

Психічне здоров'я: оцінка відчуття відповідальності, соціальної функції, емоційного стану та загального психічного здоров'я людини.

Опитувальник SF-12 допомагає визначити, наскільки проблеми зі здоров'ям впливають на якість життя людини. Для розрахунку результатів опитувальника використовувався онлайн ресурс [<https://orthotoolkit.com/sf-12/>] (перманентно доступний протягом всього часу виконання роботи), а форму опитувальника SF-12 представлено у додатку Е.

З метою оцінювання психоемоційного стану пацієнтів використовувалася госпітальна шкала тривоги та депресії HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), яку поділено на підшкали тривоги (HADS-A) та

депресії (HADS-D) [93, 100]. Даний інструмент для скринінгової оцінки рівня симптомів тривоги та депресії у пацієнтів було розроблено ще у 1983 році авторами Zigmond A.S. та Snaith R.P. Шкала складається із 14 запитань, із яких 7 оцінюють симптоми тривоги, а інші 7 – депресії. Кожне запитання має 4 варіанти відповідей, які оцінюються від 0 до 3 балів. Кожна підшкала оцінюється окремо, а максимальний бал для кожної підшкали становить 21. Мінімальний бал для кожної підшкали становить 0 балів.

Рангові значення результатів за HADS, які використовувалися у даній роботі наведені нижче:

- 0-7 балів: відсутність достовірно виражених симптомів тривоги чи депресії;
- 8-10 балів: субклінічно виражена тривога/депресія (симптоми тривоги або депресії є наявними, але не досягають рівня, який відповідає клінічному діагнозу за стандартизованими критеріями);
- 11-21 балів: клінічно виражена тривога/депресія.

HADS продемонструвала надійність при вимірювання симптомів тривоги та депресії у пацієнтів із ГБ [100]. Дана шкала є корисним скринінговим інструментом для виявлення тривожних та депресивних розладів у пацієнтів із ГБ завдяки своїй високій надійності та чутливості. Госпітальну шкалу тривоги та депресії наведено у додатку Є.

Оскільки є дані, що підтверджують зв'язок болю у шиї та ГБ у пацієнтів із хронічними первинними цефалгіями, у даному дослідженні було використано опитувальник індексу порушення функції шиї NDI (Neck Disability Index) [101,102]. NDI є адаптованою версією опитувальника Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (LBDPQ), створеною спеціально для людей з болем у шиї. Цей індекс дозволяє визначити рівень обмежень у виконанні щоденних справ через біль у шиї. Вимірювання проводиться на основі 10 запитань щодо повсякденної активності пацієнта. Бали варіюються від 0 до 5 для кожного з 10 пунктів опитувальника. Максимальний бал, що вказує на надхвичайно сильний вплив болю на

повсякденну активність пацієнта, становить 50. Рангові інтервали, що використовувалися для інтерпретації результатів за NDI приведені нижче:

- відсутність обмежень у повсякденній активності через біль у шиї: 0 – 4 балів;
- легкі обмеження у повсякденній активності через біль у шиї: 5 - 14 балів;
- помірні обмеження у повсякденній активності через біль у шиї: 15 - 24 балів;
- серйозні обмеження у повсякденній активності через біль у шиї: 25 – 34 балів;
- повні обмеження у повсякденній активності через біль у шиї: більше 34 балів.

Шаблон індексу порушення функції шиї NDI наведено у додатку Ж.

У роботі були використані біостатистичні методи. Так, проводився розрахунок основних статистичних характеристик: кількість спостережень ( $n$ ), середньої арифметичної ( $M$ ), медіани ( $Me$ ), відносних величин ( $P$ ), стандартного відхилення ( $SD$ ), середньої похибки ( $SE$ ) середньої та відносної величини [103].

Перевірка нормальності розподілу кількісних показників виконувалася за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова ( $K-S$  test) з поправкою Ліллефорса та Шапіро-Вілка ( $SW-W$  test), перевірка гіпотези про рівність дисперсій – за критеріями Фішера та Левіна [103,104].

Залежно від типу даних (кількісні або якісні) та закону розподілу (нормальний або ненормальний) визначення статистичної значущості відмінностей проводилося з використанням параметричних та непараметричних методів.

Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками з нормальним розподілом значень проводилося з використанням критерію Стьюдента ( $t$ ), а для непов'язаних вибірок з ненормальним розподілом або з нерівністю дисперсій використовувався критерій Манна-Уїтні ( $U$ ).

Достовірність відмінностей якісних змінних оцінювали за критерієм відповідності Хі-квадрат Пірсона (у тому числі з поправкою Йейтса) або за точним критерієм Фішера, залежно від розмірності таблиць, а також сполученості та величини значень очікуваних частот.

Множинні порівняння проводили за параметричним (ANOVA) і непараметричним (Краскела-Уолліса) дисперсійним аналізом [103].

Для обчислення міри зв'язку між досліджуваними ознаками використовували метод рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ) з корекцією р-значень на множинні порівняння за методом Холма.

За рівень помилки першого роду вибрали значення  $p=0,05$ . Значення  $p<0,05$  (<5%) вважалося критично значущим для всіх проведених видів аналізу [105].

Також проводився простий логістичний регресійний аналіз, який включав розрахунок відношення шансів (ВШ, англ. odds ratio - OR) із 95% довірчим інтервалом (95 % ДІ) [106]. Якщо ВШ знаходиться у діапазоні від 0 до 1 – це відповідає зниженню ризику виникнення небажаної події, а відношення шансів, яке дорівнює 1, означає, що несприятливий результат може статися в обох порівнюваних групах з однаковою ймовірністю, то ж чим більше відношення шансів, тим ймовірніше поява події у групі порівняння.

Для визначення дискримінаційної здатності показників проводився ROC-аналіз (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) зі стандартною похибкою площі під кривою та 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (SP) [107].

У роботі використовувався метод лінійної регресії [71]. Застосовувалося лінійне рівняння наступного типу:

$$y = a + b \times x$$

де  $a$  - константа;  $b$  – коефіцієнт регресії,  $x$  - незалежна змінна (предиктор),  $y$  - залежна змінна.

Для оцінки точності регресійного рівняння використовувався коефіцієнт детермінації  $R^2$  з розрахунком 95% ДІ. А для перевірки валідності рівняння лінійної регресії використовувався F критерій Фішера.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням методів біостатистичного аналізу, які були реалізовані в пакетах ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Office 2010 Professional Plus (Microsoft Access 2010, Microsoft Excel 2010) – № реєстрації 49521210; програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA).

У процесі підготовки роботи були використані цифрові інструменти систем на основі штучного інтелекту, з метою попереднього структурування матеріалу, перевірки логіки аргументації. Усі висновки, інтерпретації та наукові твердження є результатом особистого аналізу автора. Будь-які автоматично згенеровані фрагменти були адаптовані та критично переглянуті відповідно до вимог академічної доброчесності.

## **Висновки до розділу 2.**

Дослідження складалося із чотирьох етапів, які включали збір і аналіз літературних даних із досліджуваної патології, проспективне клініко-анамнестичне та клініко-неврологічне обстеження учасників, які були включені до дослідження після підписання інформованої згоди на участь у ньому та після аналізу критеріїв включення/виключення, комплексне нейропсихологічне обстеження, а також аналіз та статистичну обробку отриманих даних із визначенням прогностичних чинників перебігу ХМ та ХГБН.

Учасники дослідження були поділені у три групи: 1 група - пацієнти з ХМ (n=30), 2 група - пацієнти з ХГБН (n=31) та 3 - контрольна група (n=30). У групі пацієнтів на ХМ було виділено дві підгрупи: ХМ без аури (n=16) та ХМ з аурою (n=14).

У рамках проведеного дослідження було обстежено 79 пацієнтів, 39,2% (n=31) з яких мали ХГБН, 38% (n=30) хворих із ХМ та 22,8% (n=18) осіб без ХГБ. Поміж пацієнтів на ХМ, 53,3% (n=16) мали ХМ без аури, і 46,7% (n=14), відповідно, страждали на ХМ з аурою. Всього у дослідження було включено 55 жінок (69,6%) та 24 чоловіки (30,4%).

Щодо віко-статевої структури включених у дослідження осіб, розбіжність за статевим розподілом між пацієнтами з ХМ та іншими групами була статистично значущою ( $p < 0,01$ ), із значною перевагою жіночої статі. Віковий діапазон обстежених хворих знаходився у межах від 22 до 64 років, а середній вік становив 39,0 (32,5; 44,0) років. Суттєва розбіжність ( $p < 0,01$ ) визначалася у показниках середнього віку початку ГБ, зокрема у групі ХМ цей показник становив 15,0 (12,0; 21,0) років, а у групі ХГБН - 32,0 (27,5; 36,5) роки.

Було виявлено, що у пацієнтів із ХМ з аурою частіше спостерігався обтяжений сімейний анамнез та початок ГБ до менархе, порівняно з пацієнтами з ХМ без аури ( $p < 0,01$ ).

### РОЗДІЛ 3

## СЕНСОРНО-ДИСКРИМІНАТИВНІ, МОТИВАЦІЙНО-АФЕКТИВНІ ТА КОГНІТИВНО-ОЦІНЮВАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІГРЕННЮ ТА ХРОНІЧНИХ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ НАПРУГИ

При оцінці болю розрізняють кількісні та якісні показники больового відчуття. До якісних характеристик болю можна віднести: тип болю, його локалізацію, психоемоційні аспекти болю, частоту виникнення болю, його тривалість та часові характеристики. Кількісні показники оцінюють інтенсивність болю.

Хронічний біль призводить до розвитку дезадаптивних змін і порушення системи сприйняття больового подразника. Процеси «центральної сенситизації», що виникають при хронізації болю, змінюють суб'єктивне сприйняття болю, і можуть призводити до розвитку аллодинії [108]. Центральна сенсibiliзація представляє собою аномальну реакцію центральних ноцицептивних нейронів на підпорогові аферентні сигнали, і це явище, в основному, спостерігається при мігрени [109]. Як наслідок, пацієнти з ХМ часто можуть відчувати ГБ, який не характеризується типовими пульсуючими ознаками мігрени, що підкреслює необхідність пошуку діагностичних інструментів для оцінки характеристик больового відчуття при хронічних первинних цефалгіях.

Валідованим і комплексним інструментом оцінки якісних характеристик болю є опитувальник болю Мак-Гілла. Даний опитувальник включає оцінку сенсорно-дискримінаційних, мотиваційно-афективних та пізнавально-оцінювальних компонентів болю [94-96].

Сенсорно-дискримінативний компонент болю визначає усвідомлення хворим больового стимулу, дозволяє аналізувати визначення локалізації болю, і характеристики його тривалості. Нейронна активність, яка забезпечує сенсорно-дискримінативний аспект болю, локалізована в чутливих ядрах

таламуса, первинній соматосенсорній корі та вторинній соматосенсорній корі [95,96].

Мотиваційно-афективний компонент болю дає можливість оцінити емоційну реакцію на больовий подразник та визначити, як біль впливає на настрої і поведінку пацієнта. До того ж, цей компонент вказує на ступінь мотивації хворого уникати факторів, які можуть спричиняти біль. Нейрони, відповідальні за афективно-мотиваційні аспекти болю, розміщені в медіальному таламусі, мигдалині та лімбічній корі [95,110].

А ось евалюативний, або оцінювальний, компонент болю дає можливість визначити саме інтенсивність больового відчуття. Анатомічно, зона що відповідає за цей аспекти болю, знаходиться у префронтальній корі великих півкуль [94].

### 3.1 Порівняння загальних характеристик болю між досліджуваними групами пацієнтів.

Для визначення інтенсивності ГБ у роботі використовувалася стандартизована ВАШ. Отримані результати визначили, що інтенсивність ГБ за ВАШ була найвищою у групі пацієнтів із ХМ, а найнижчою — у контрольній групі (таб. 3.1).

Таблиця 3.1

#### Інтенсивність головного болю за ВАШ у досліджуваних групах пацієнтів

Ступінь вираженості	Всі (n=79)	Контрольна (n=18)	ХГБН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Інтенсивність болю (ВАШ)</b>					
Слабкий	17 (21,5)	16 (88,9)	1 (3,2)	0 (0,0)	<i>a &lt; 0,01</i> <i>b &lt; 0,01</i> <i>c &lt; 0,01</i>
Помірний	34 (43,0)	2 (11,1)	29 (93,5)	3 (10,0)	
Виражений	28 (35,4)	0 (0,0)	1 (3,2)	27 (90,0)	

Примітка: *a* – порівняння ХГБН та ХМ; *b* – порівняння ХМ і контрольної групи; *c* – порівняння ХГБН і контрольної групи.

Виявлені відмінності за показниками ВАШ між усіма групами були статистично значущими ( $p < 0,01$ ). Так, у структурі інтенсивності ГБ за ВАШ пацієнти з ХМ найчастіше відзначали ГБ як виражений (90%), пацієнти з ХБГН найчастіше характеризували ГБ як помірний (93,5%), а пацієнти з контрольної групи — слабкий (88,9%), що візуалізовано на рисунку 3.1.

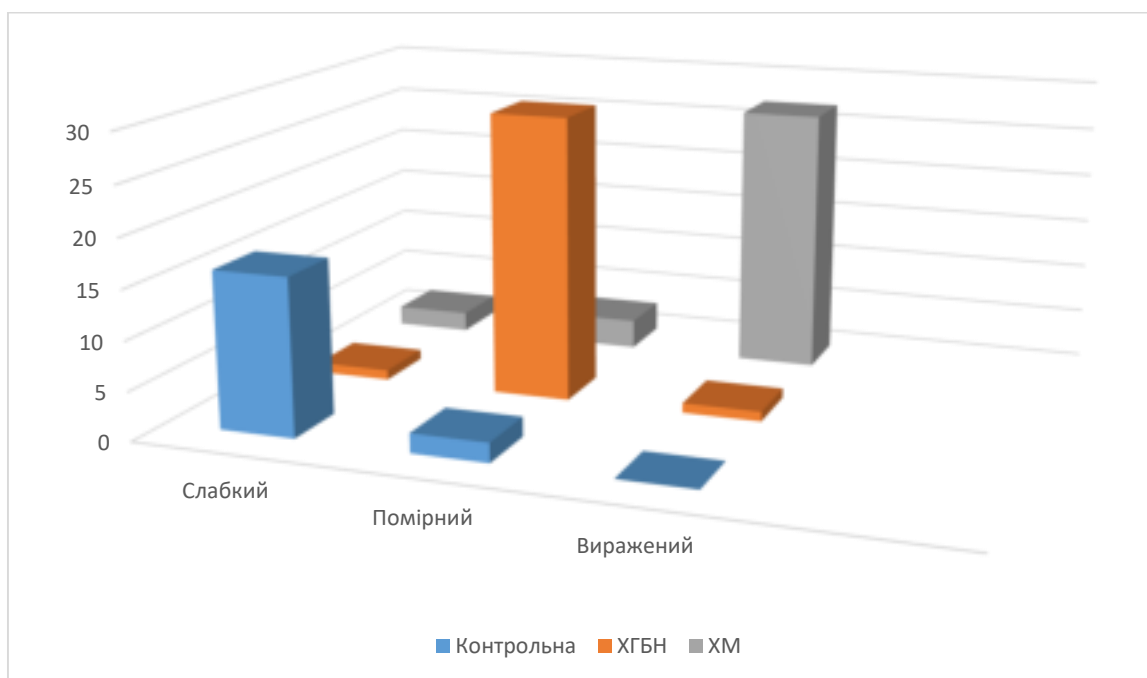


Рис. 3.1 Інтенсивність ГБ за ВАШ у досліджуваних осіб

Як видно з рисунку 3.1 та таблиці 3.1, жоден пацієнт із групи ХМ не визначив інтенсивність ГБ як слабку, в той час як жоден пацієнт контрольної групи не позначив свій біль, як виражений. Те, що особи контрольної групи здебільшого визначали свій біль, як слабкий є логічним результатом, оскільки вони не мають діагностованих хронічних цефалгій, і це дозволяє об'єктивно оцінювати статистичну значущість інтенсивності болю між групами пацієнтів із ХГБ. Те, що пацієнти з ХМ демонструють найбільшу інтенсивність ГБ, узгоджується з складнішими патофізіологічними аспектами мігрені, зокрема активацією тригеміноваскулярної системи та центральною сенсибілізацією.

В той час, пацієнти з ХБГН найчастіше відзначають середню інтенсивність болю, що, вірогідно, можна пояснити менш вираженим

механізмом центральної сенсibiliзації, порівняно з мігренозним болем, та домінантною патогенетичною роллю м'язового напруження.

Виявлені закономірності підтверджують необхідність враховувати інтенсивність ГБ при диференціації між ХМ та ХГБН.

Для оцінювання якісних характеристик ГБ у дослідженні використовувався ОМГ. Дані, наведені у таблиці 3.2 демонструють найвищі показники за усіма підшкалами ОМГ у пацієнтів із ХМ, а найнижчі — в контрольній групі.

Таблиця 3.2

**Сенсорно-дискримінативні, мотиваційно-афективні та когнітивно-оцінювальні особливості у пацієнтів із ХМ та ХГБН**

Параметр	Всі пацієнти (n=79)	Контрольна група (n=18)	ХГБН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент, бали</b>					
Нижній кuartиль	10,5	2,0	13,0	27,0	<i>a &lt; 0,01</i> <i>b &lt; 0,01</i> <i>c &lt; 0,01</i>
Медіана	15,0	6,0	14,0	30,5	
Верхній кuartиль	28,0	7,0	15,5	35,0	
<b>ОМГ: мотиваційно-афективний компонент, бали</b>					
Нижній кuartиль	4,5	3,0	4,5	10,0	<i>a &lt; 0,01</i> <i>b &lt; 0,01</i> <i>c &lt; 0,01</i>
Медіана	7,0	4,0	5,0	13,0	
Верхній кuartиль	10,5	5,0	7,0	14,8	
<b>ОМГ: когнітивно-оцінювальний компонент, бали</b>					
Нижній кuartиль	2,0	1,0	2,0	3,0	<i>a &lt; 0,01</i> <i>b &lt; 0,01</i> <i>c &lt; 0,01</i>
Медіана	3,0	1,0	2,0	4,0	
Верхній кuartиль	3,0	2,0	3,0	4,0	

Примітка: *a* – порівняння ХГБН та ХМ; *b* – порівняння ХМ і контрольної групи; *c* – порівняння ХГБН і контрольної групи.

Статистично значущі відмінності були виявлені між медіанами показників ОМГ серед усіх порівнюваних груп ( $p < 0,01$ ). Аналізуючи показники ОМГ саме груп пацієнтів із ХГБ, слід зазначити, що показники результатів опитування у пацієнтів із ХМ були принаймні вдвічі вищими, ніж у пацієнтів із ХГБН. Тим не менш, значення результатів опитування у пацієнтів із ХБГН були вищими, ніж у пацієнтів із контрольної групи.

Так, на рисинку 3.2 продемонстровано, що медіана показника сенсорно-дискримінативного компоненту у групі пацієнтів із ХМ дорівнювала 30,5 (27,0;35,0), у групі ХГБН – 14,0 (13,0;15,5), а у контрольній групі медіана становила 6,0 балів (2,0;7,0).

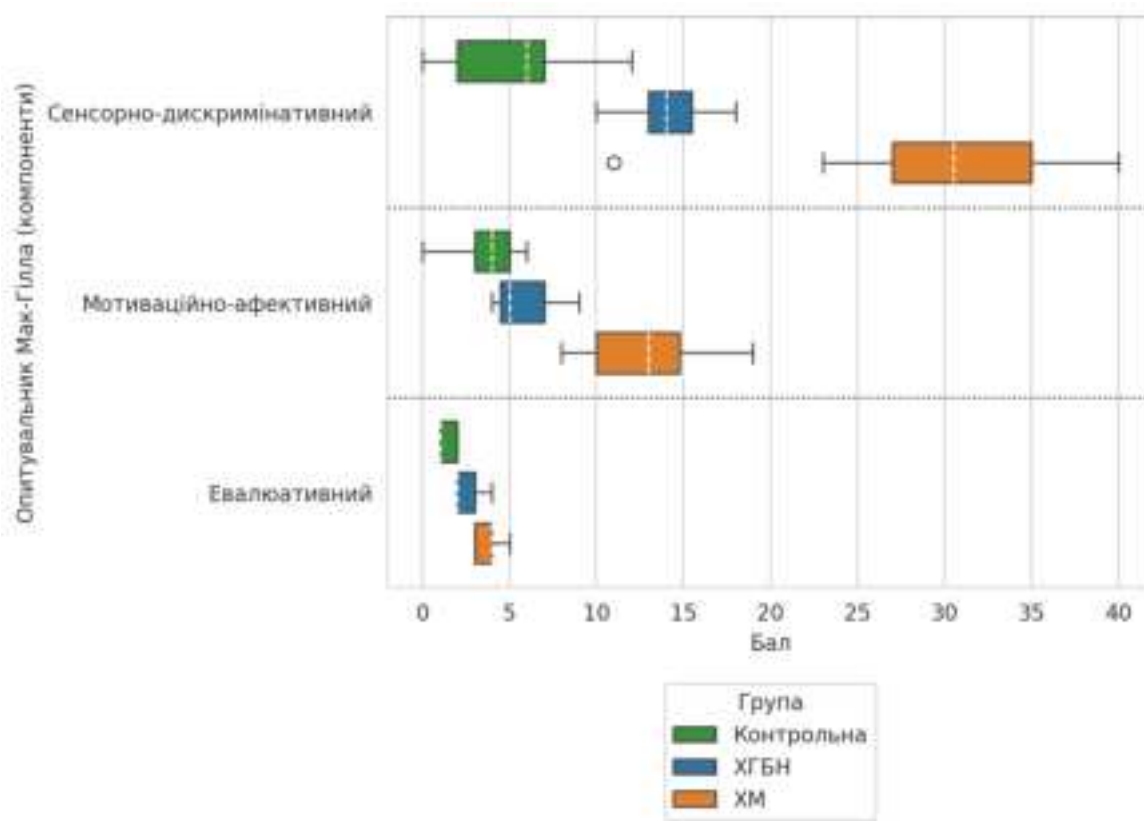


Рис.3.2 Аналіз структури опитувальника Мак-Гілла у пацієнтів дослідження

Стосовно мотиваційно-афективного компоненту, у групі пацієнтів із ХМ медіана знаходилася на рівні 13,0 (10,0;14,8), для групи пацієнтів із ХГБН середнє значення балів за даною підшкалою ОМГ становило 5,0 (4,5;7,0), а у контрольній групі даний показник дорівнював 4,0 (3,0;5,0). Медіана

когнітивно-оцінювальної підшкали ОМГ була найвищою у групі з ХМ, і становила 4,0 (3,0;4,0); у групі ХГБН дане значення дорівнювало 2,0 (2,0;3,0), а у контрольній групі – 1,0 (1,0;2,0).

Передбачувано, були виявлені значущі розбіжності між показниками ОМГ у пацієнтів із ХМ, порівняно з групою пацієнтів із ХГБН та з групою контролю. Як видно з рис. 3.1, дані розбіжності були найбільш очевидними у сенсорно-дискримінативній та мотиваційно-афективній підшкалах ОМГ.

Отримані результати можуть свідчити, що пацієнти з ХМ мають більш виражене усвідомлення больового стимулу, чітко визначену локалізацію болю та, вірогідно, їх біль є тривалішим. Отримані розбіжності доводять, що при ХМ емоційна реакція на біль є суттєвішою, ніж при ХГБН, і пацієнти більш вмотивовані уникати факторів, що можуть спричинити біль.

У пацієнтів із ХГБН сенсорно-дискримінативні аспекти болю виявилися менш вираженими, але, тим не менш, афективний компонент також мав високі значення.

Стосовно показників ОМГ у контрольній групі, отримані дані відповідали очікуваним результатам. Так, показники болю за всіма підшкалами показали найнижчі результати, оскільки ці пацієнти не мають хронічного больового синдрому.

Окремо було проаналізовано кількість слів у кожній підшкалі ОМГ, яку обирали пацієнти. Як вже зазначено, рівень сенсорно-дискримінативного компонента болю виявився значно вищим у групі пацієнтів із ХМ. Відповідно, пацієнти з ХМ обирали найбільшу кількість дескрипторів сенсорного компоненту болю, у порівнянні з іншими досліджуваними групами.

Так, в середньому, пацієнти з групи ХМ обирали 8,07 (10,0;6,0) слів у сенсорній підшкалі (підкласи 1-10), в той час як пацієнти з ХГБН обирали, в середньому, 5,17 (6,0;3,0) слів у даних підшкалах, що може вказувати на складніший, багатокомпонентний характер болю при ХМ. За сенсорною шкалою ОМГ, біль при ХГБН частіше описувався пацієнтами як «давлячий», «спазмуючий», «ниючий», «розтягуючий», «важкий», а у групі пацієнтів з ХМ

— як «нудотний», «осліплюючий», «пронизливий», «роздираючий», «розколюючий». Як бачимо, пацієнти з ХМ часто описували свій біль метафоричними термінами ("осліплюючий", "розколюючий"), що може бути показником більш вираженого впливу болю (рис.3.3).

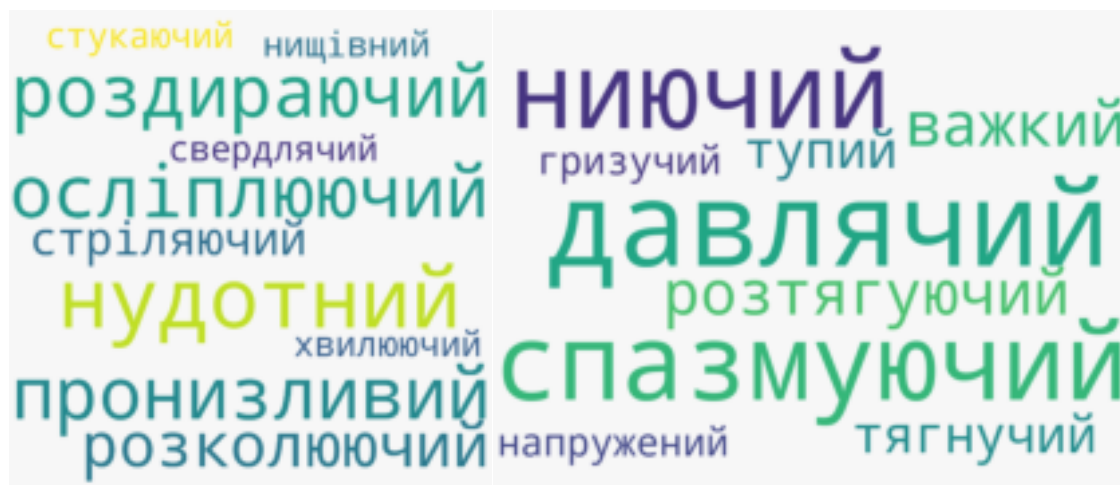


Рис.3.3 Хмара слів, обраних пацієнтами з ХМ та ХГБН для визначення дискримінативного компоненту болю

За мотиваційно-афективною шкалою ОМГ кількість обраних дескрипторів у підкласах 11-15 в обох групах була однаковою та становила 5,17 (6,0;3,0). Пацієнти з ХГБН частіше описували ГБ як «стомлюючий», «виснажливий» і «жалюгідний», тоді як у пацієнтів з ХМ у афективній підшкалі ОМГ частіше обиралися варіанти: «вбиваючий», «задушливий» і «засліплюючий». Використання дескрипторів "стомлюючий" і "жалюгідний" у групі пацієнтів із ХГБН пов'язано з тривалим та виснажливим характером болю, що, вірогідно, має зв'язок із психоемоційним виснаженням. Обрані пацієнтами з ХГБН слова, можуть вказувати на значний психологічний компонент ГБ в даній групі хворих. Емоційна реакція на біль у пацієнтів із ХМ визначалася через більш інтенсивні, драматичні дескриптори, зокрема "вбиваючий" та "задушливий", що може пояснюватися складнішими патофізіологічними механізмами мігренозного болю.

Згідно з оціночною підшкалою (підкласи 17-20), пацієнти з ХМ частіше надавали перевагу словам «нестерпний» та «вразливий» для опису свого болю, і це стосувалося як пацієнтів з ХМ без аури, так і тих, хто страждає на ХМ з аурою. Пацієнти з ХГБН описували свій біль як «дратівливий» та «морочливий», що вказує на суттєвий вплив ГБ на емоційний стан, що, вірогідно, опосередковується не стільки інтенсивністю болю, скільки його виснажливістю та докучливістю у даній групі хворих.

### 3.2 Характеристики болю у пацієнтів на ХМ в залежності від наявності аури

Середнє значення показників інтенсивності ГБ, визначеної за ВАШ, у пацієнтів із ХМ без аури становило 7,0 балів (7,0; 8,0), а медіана даного показника у підгрупі хворих на ХМ з аурою склала 8,0 балів (8,0; 8,8), що не визначено як статистично значуща відмінність ( $p=0,06$ ) (рис.3.4).

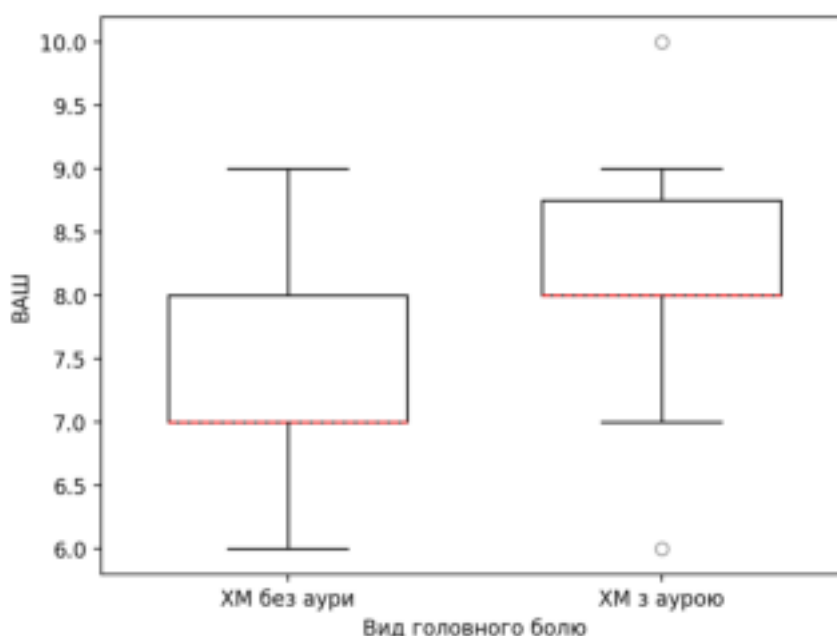


Рис. 3.4 Показники інтенсивності болі за ВАШ у пацієнтів з ХМ з аурою та без аури

Отримані результати свідчать про те, що пацієнти з ХМ як з аурою, так і без неї, демонструють високі показники інтенсивності болю, визначеної за ВАШ. Незначна різниця між отриманими значеннями медіан свідчить про схожу природу болю у цих підгрупах хворих. Так, пацієнти з ХМ з аурою

показали трохи більшу інтенсивність болю, що може бути пов'язано з додатковими патофізіологічними механізмами, які відбуваються під час фази аури.

При аналізі результатів ОМГ, було встановлено статистично значуще вищі показники медіани за шкалами усіх компонентів болю пацієнтів із ХМ з аурою, у порівнянні з пацієнтами з ХМ без аури ( $p < 0,05$ ), що доводить більш складну патофізіологію мігрені з аурою (Табл. 3.2), адже аура може вказувати на залучення додаткових нейрофізіологічних механізмів, які посилюють сенсорні, афективні та оцінювальні аспекти болю.

Таблиця 3.3

**Дискримінативні, афективні та оцінювальні особливості болю  
у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури**

Параметр	ХМ (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	p
<b>ОМГ: дискримінативний компонент болю, бали</b>				
Нижній кuartиль	27,0	25,8	31,2	<i>&lt;0,01</i>
Медіана	30,5	27,5	34,5	
Верхній кuartиль	35,0	30,2	35,8	
<b>ОМГ: афективний компонент болю, бали</b>				
Нижній кuartиль	10,0	9,8	11,5	<i>0,03</i>
Медіана	13,0	11,0	14,5	
Верхній кuartиль	14,8	14,0	16,8	
<b>ОМГ: оцінювальний компонент болю, бали</b>				
Нижній кuartиль	3,0	3,0	4,0	<i>0,04</i>
Медіана	4,0	3,0	4,0	
Верхній кuartиль	4,0	4,0	4,0	

Необхідно зауважити значну відмінність у показниках сенсорно-дискримінативної субшкали між підгрупами пацієнтів із ХМ з аурую і без аури ( $p < 0,01$ ), що може пояснюватися більш інтенсивною активацією сенсорних шляхів у пацієнтів із ХМ з аурую.

Найменшу ж діагностичну значущість у даних порівняннях мали показники пізнавально-оціночного компоненту ( $p < 0,04$ ), а це означає, що когнітивне сприйняття інтенсивності болю менше залежить від наявності чи відсутності аури у пацієнтів із ХМ. Водночас, хоча різниця і є статистично значущою, її порівняно слабкий вплив підкреслює, що евалюативний компонент ОМГ може бути менш важливим у диференціації між підгрупами пацієнтів в залежності від наявності аури.

### **Висновки до розділу 3**

Таким чином, ми бачимо, що біль при ХМ та біль при ХГБН мають різні якісні та кількісні характеристики.

При дослідженні інтенсивності болю за допомогою ВАШ, проведені нами дослідження чітко демонструють відмінність між усіма групами, з найвищими показниками інтенсивності болю у пацієнтів з ХМ.

Опитувальник болю Мак-Гілла може бути використаний для визначення якісних характеристик болю, пов'язаного з різними ноцицептивними та нейропатичними механізмами.

Якісні показники болю, визначені за допомогою ОМГ, у пацієнтів із ХМ були принаймні вдвічі вищими, ніж у пацієнтів з ХГБН. А значення результатів опитування у пацієнтів з ХБГН були вищими, ніж у пацієнтів з контрольної групи.

Виявлено, що пацієнти з ХМ з аурую мають статистично значущо вищі середні показники за всіма шкалами компонентів болю порівняно з пацієнтами, які страждають на ХМ без аури. Однак, інтенсивність болі у порівнюваних підгрупах не мала статистично значущої різниці.

## **РОЗДІЛ 4**

### **ТРИВОГА, ДЕПРЕСІЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІГРЕННЮ ТА ХРОНІЧНИХ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ НАПРУГИ**

Якість життя визначається як суб'єктивне усвідомлення людиною свого становища у житті, враховуючи контекст культури та системи цінностей, у яких вона перебуває, а також відносно її цілей, очікувань, стандартів і тривог [111]. Як і більшість хронічних неврологічних захворювань, хронічні цефалгії, зокрема ХМ та ХГБН, мають значний негативний вплив на якість життя пацієнтів, спричиняючи порушення фізичного, емоційного та соціального функціонування [14,17]. Якість життя людей з ГБ залежить від кількості днів із болем на місяць. Чим більше днів із ГБ, тим сильніший вплив на щоденну активність, продуктивність, соціальне життя та емоційний стан. То ж, ронізація ГБ призводить до значного збільшення днів із ГБ, і викликає фізичний і психологічний дискомфорт, що, в свою чергу, посилює порушення якості життя.

Одними з найпоширеніших і найобтяжливіших супутніх станів у пацієнтів з первинним ГБ є тривога та депресія [15,112,113]. Ці стани значно погіршують перебіг ХГБ та передбачають більш виражений вплив на повсякденне життя та функціонування пацієнтів. До того ж, тривожні та депресивні розлади можуть значно вплинути на якість життя хворих, посилюючи сприйняття болю і знижуючи функціональність у повсякденних справах. Часом ГБ розглядається як симптом депресії або тривоги, що ускладнює визначення цих станів як супутніх. Саме тому важливим є дослідження наявності і ступеню вираженості тривоги та/чи депресії у пацієнтів з первинними хронічними цефалгіями, а також оцінки впливу цих станів на якість життя пацієнтів із ГБ.

#### **4.1 Кількість днів із ГБ та їх вплив на якість життя пацієнтів**

Для визначення кількості днів із ГБ за останній місяць, проводилося детальне інтерв'ювання залучених у дослідження осіб та вивчення пацієнтських щоденників ГБ. За допомогою клініко-анамнестичного методу було визначено, що медіана кількості днів із ГБ була найвищою у групі пацієнтів із ХБГН, а найнижчою, очікувано, — у контрольній групі (табл 4.1).

Таблиця 4.1

**Кількість днів із ГБ на місяць у пацієнтів дослідження**

Параметр	Всі пацієнти (n=79)	Контрольна група (n=18)	ХБГН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Кількість днів із ГБ</b>					
Нижній квартиль	15,5	5,0	19,0	17,0	<i>a &lt; 0,01</i> <i>b &lt; 0,01</i> <i>c &lt; 0,01</i>
Медіана	18,0	6,0	21,0	18,0	
Верхній квартиль	21,0	8,0	23,0	19,0	

*Примітка: a – порівняння ХБГН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХБГН і контрольної групи.*

Так, у групі пацієнтів із ХМ медіана кількості днів із ГБ склала 18,0 днів на місяць (17,0;18,0), а у групі з ХБГН цей показник становив 21,0 день на місяць (19,0;23,0). Відмінність між усіма групами за кількістю днів із ГБ була статистично значущою ( $p < 0,01$ ).

Тим не менш, враховуючи, що показник кількості днів із ГБ був вищим у групі пацієнтів на ХБГН, медіана результатів за опитувальником НІТ-6 була найвищою у групі пацієнтів із ХМ (71,0 (67,2;73,0)), що свідчить про більш виражений вплив мігренозного болю на повсякденне життя пацієнтів, порівняно з болем напруги.

Опитувальник НІТ-6 використовувався у дослідженні для оцінки впливу ГБ на повсякденне життя пацієнтів. Було визначено, що у контрольній групі показник медіани результатів за даним опитувальником був найнижчим (40,0 (38,2;42,0)), таким чином, пацієнти контрольної групи не повідомляли про будь-який суттєвий чи помірний вплив ГБ на аспекти повсякденного життя. При порівнянні показників опитувальника НІТ-6 між досліджуваними групами, була виявлена статистично значуща відмінність між усіма групами ( $p < 0,05$ ). Медіани показників опитувальника НІТ-6, а також статистично значущі розбіжності наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

#### Оцінка впливу ГБ на якість життя у пацієнтів досліджуваних груп

Параметр	Всі пацієнти (n=79)	Контрольна група (n=18)	ХБГН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Бал за НІТ-6</b>					
Нижній квартиль	41,0	38,2	40,5	67,2	$a < 0,01$ $b < 0,01$ $c < 0,01$
Медіана	51,0	40,0	48,0	71,0	
Верхній квартиль	69,0	42,0	54,5	73,0	

*Примітка: a – порівняння ХБГН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХБГН і контрольної групи.*

Так, серед пацієнтів групи ХМ 29 осіб, що становило 96,7%, за опитувальником НІТ-6 мали суму балів більше 60, що визначало вплив їх ГБ на якість життя, як виражений, і лише одна особа з ХМ, що склало 3,3 %, за результатами опитувальника НІТ-6, мала суттєвий вплив ГБ на повсякденне життя. Отримані результати наочно демонструють наскільки вагомих вплив на різні аспекти повсякденного життя має ХМ. У даній групі хворих ГБ постійно викликав у пацієнтів потребу відпочити, постійно обмежував

можливості у виконанні повсякденних справ і постійно обмежував можливість концентруватися на роботі чи повсякденній активності.

У групі ж хворих на ХГБН показник вираженого впливу на якість життя становив лише 19,4 % (n=6), а відсоток пацієнтів, що мали суттєвий вплив ГБ на якість життя, у даній групі пацієнтів, склав 6,5 % (n=2), також частина пацієнтів визначила вплив ГБ на якість життя як помірний і слабкий, відповідно 6 (19,4%) і 17 (54,8%) пацієнтів (рис. 4.1).

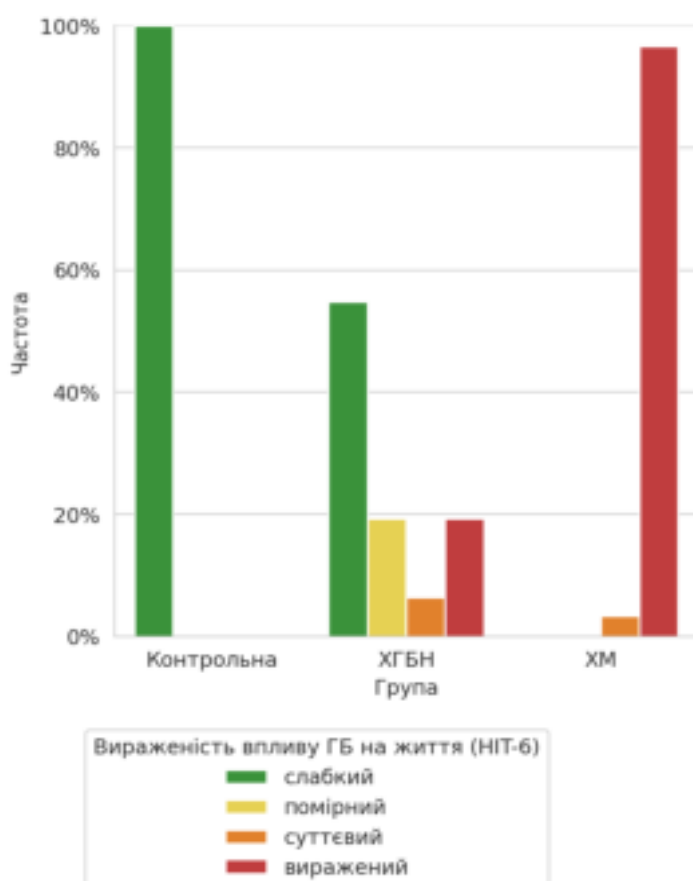


Рис. 4.1 Вираженість тяжкості впливу ГБ на якість життя пацієнтів

На малюнку 4.1 чітко продемонстровано значуще різний розподіл балів за опитувальником НІТ-6 серед досліджуваних груп. І, очевидно, показані значно гірші показники якості життя через ГБ у пацієнтів із хронічними первинними цефалгіями.

Оцінка якості життя пацієнтів також проводилася за допомогою опитувальника SF-12, який включає в себе фізичний та психологічний компоненти оцінки якості життя.

Результат фізичного компоненту SF-12 (Physical Component Summary, PCS) оцінюється за шкалою, де середнє значення для загальної популяції становить 50, а стандартне відхилення дорівнює 10. Отримані дані показали, що медіана результатів за опитувальником SF-12 (фізичний компонент) була найвищою в контрольній групі (55,9 (55,0;56,8)), а найнижчою — у групі пацієнтів із ХМ (34,3 (32,6;38,5)). До того ж, відмінність між усіма групами за показником фізичного компоненту SF-12 була статистично значущою ( $p < 0,01$ ) (таб. 4.3).

Таблиця 4.3

**Оцінка фізичного компоненту якості життя  
пацієнтів досліджуваних груп за SF-12**

Параметр	Всі пацієнти (n=79)	Контрольна група (n=18)	ХГБН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Фізичний компонент SF-12</b>					
Нижній квартиль	36,5	55,0	39,8	32,6	$a < 0,01$ $b < 0,01$ $c < 0,01$
Медіана	41,6	55,9	42,0	34,3	
Верхній квартиль	49,1	56,8	45,5	38,5	

*Примітка: a – порівняння ХГБН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХГБН і контрольної групи.*

Як показано у таблиці 4.3, значення медіани фізичного компоненту SF-12 34,3(32,6;38,5), визначене для пацієнтів з ХМ, вказує на нижчий рівень фізичного здоров'я порівняно із середнім рівнем у загальній популяції, що свідчить про наявність фізичних обмежень або проблем із здоров'ям, які впливають на якість життя. У групі пацієнтів із ХГБН показник фізичного компоненту якості життя за SF-12 становив 42,0 (39,8;45,5), що означає помірне зниження фізичної якості життя порівняно зі здоровою популяцією.

Межі інтерквартильного розмаху вказують на те, що більшість пацієнтів у групах осіб як із ХМ, так із ХГБН мають подібний рівень фізичних обмежень, що також може свідчити про відносну однорідність впливу ГБ на фізичний компонент якості життя.

При аналізі показників психологічного компоненту якості життя за SF-12, було визначено, що медіана результатів психологічного компоненту якості життя була найвищою у контрольній групі (50,4 (48,6;54,4)), а найнижчою — у групі пацієнтів із ХБГН (38,1(35,6;41,0)), що демонструє значний психологічний тягар, пов'язаний із ХГБН (таб.4.4).

Таблиця 4.4

#### Оцінка якості життя пацієнтів досліджуваних груп за SF-12

Параметр	Всі пацієнти (n=79)	Контрольна група (n=18)	ХГБН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Психологічний компонент SF-12</b>					
Нижній квартиль	36,8	48,6	35,6	37,3	<i>a=0,51</i> <i>b&lt;0,01</i> <i>c&lt;0,01</i>
Медіана	39,9	50,4	38,1	39,9	
Верхній квартиль	45,9	54,4	41,0	42,5	

*Примітка: a – порівняння ХБГН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХБГН і контрольної групи.*

Як видно із таблиці 4.4, середнє значення психологічного компоненту за SF-12 для пацієнтів із ХМ дорівнювало 39,9 (37,3;42,5), що несуттєво відрізнялось від показника у групі з ХГБН – 38,1 (35,6;41,0) ( $p=0,51$ ). А ось медіана цього значення у контрольній групі, що становила 50,4 (48,6;54,4), значуще відрізняла цю групу від інших двох ( $p=0,01$ ). Подібні значення психологічного компоненту SF-12 у пацієнтів із ХМ та ХГБН вказують на те,

що обидва типи ХГБ мають значний негативний вплив на психологічне благополуччя хворих.

То ж, статистично значущих відмінностей між пацієнтами з ХМ і ХБГН виявлено не було, проте пацієнти обох груп значуще відрізнялись від пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,01$ ), що свідчить про значно нижчі показники якості життя у пацієнтів на хронічний первинний ГБ.

Задля оцінки функціональних порушень, і впливу болю у шиї на повсякденне життя пацієнтів з хронічними первинними цефалгіями, було використано опитувальник NDI. Як продемонстровано у таблиці 4.5, у пацієнтів контрольної групи та пацієнтів із ХМ здебільшого спостерігалось незначне обмеження життєдіяльності через біль у шиї (66,7% та 70,0% відповідно), що статистично значуще не мало суттєвої різниці ( $p = 1,00$ ).

Таблиця 4.5

**Оцінки функціональних порушень і впливу болю в шиї на повсякденне життя пацієнтів з ХГБ**

Ступінь вираженості	Всі (n=79)	Контрольна (n=18)	ХБГН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Обмеження життєдіяльності через біль у шиї (NDI)</b>					
Незначне	34 (43,0)	12 (66,7)	1 (3,2)	21 (70,0)	$a < 0,01$ $b = 1,00$ $c < 0,01$
Значне	40 (50,6)	5 (27,8)	26 (83,9)	9 (30,0)	
Виражене	5 (6,3)	1 (5,6)	4 (12,9)	0 (0,0)	

Примітка: *a* – порівняння ХБГН та ХМ; *b* – порівняння ХМ і контрольної групи; *c* – порівняння ХБГН і контрольної групи.

Натомість, у більшості пацієнтів із ХБГН (26 (83,9%)) відзначалося значне обмеження життєдіяльності через біль у шиї за результатами NDI, і лише 3,2% осіб даної групи мали незначне обмеження. За даним параметром

пацієнти з ХГБН статистично значуще відрізнялись від обидвох порівнюваних груп ( $p < 0,01$ ).

То ж, враховуючи наведені результати слід зробити висновок про те, що пацієнти з ХГБН мають значно вищий рівень обмеження життєдіяльності через біль у шийному відділі хребта, у порівнянні як із пацієнтами контрольної групи, так і з пацієнтами з ХМ. Значне обмеження життєдіяльності через біль у шиї у пацієнтів із ХГБН може підтверджувати важливу роль м'язового напруження, зокрема і в шийній ділянці, у патогенезі цього типу ГБ.

Слід зауважити, що при аналізі отриманих даних, у загальній вибірці пацієнтів було помічено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між результатами NDI та психологічного компоненту SF-12 ( $r_s = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ), що може свідчити про певний взаємозв'язок між функціональними обмеженнями через біль у шийному відділі хребта та психологічним аспектом якості життя у пацієнтів, і підтверджує необхідність використання NDI у пацієнтів із ХГБ. Адже, біль у шиї, особливо при хронічних станах, може посилювати психологічний дискомфорт, тривогу або депресію. Психологічні проблеми, в свою чергу, можуть загострювати сприйняття болю і ускладнювати адаптацію до функціональних обмежень, що може створювати двосторонній взаємозалежний зв'язок між психологічним благополуччям і фізичними симптомами.

Цікаво, що у групі осіб із ХГБН було також виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між показниками NDI та інтенсивністю болю за показником ВАШ ( $r_s = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто, вища інтенсивність болю посилює м'язовий дефанс. Зазначений зв'язок вказує, що зростання інтенсивності болю корелює із більш значущими функціональними порушеннями у шийному відділі хребта. Це узгоджується із твердженням, що м'язово-скелетний компонент, зокрема дефанс м'язів шиї, є вагомим чинником у патогенезі ХГБН. Однак, враховуючи, що визначений кореляційний зв'язок є слабким, слід враховувати інші фактори, які впливають на функціональні порушення в шиї, окрім самого ГБ.

Окремо було проаналізовано вплив кількості днів із ГБ на якість життя пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури (рис.4.2).

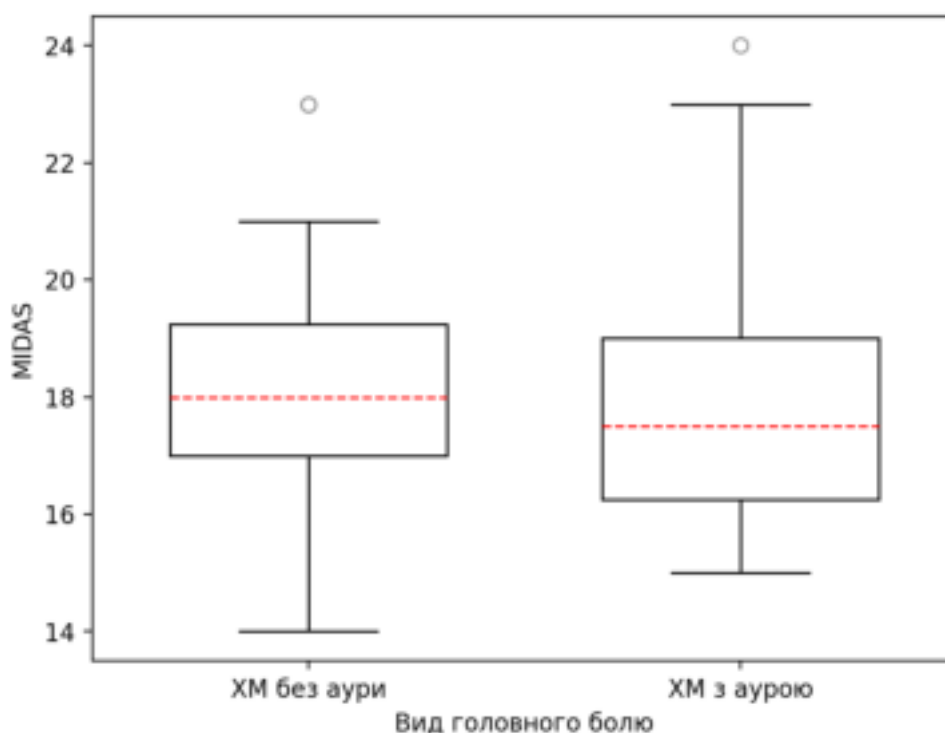


Рис.4.2 Кількість днів із ГБ у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури

Як видно з рисунку 4.2, середній показник кількості днів із ГБ на місяць не відрізнявся серед пацієнтів із ХМ, в залежності від наявності аури. Так, у підгрупі хворих на ХМ з аурою медіана кількості днів ГБ склала 17,5 (16,2;19,0) днів, а у підгрупі пацієнтів на ХМ без аури – 18 (17,0;19,2) днів, що не мало статистично значущої різниці ( $p=0,87$ ).

Було визначено, що пацієнти з ХМ без аури мали статистично значуще вищу медіану за шкалою SF-12 (фізичний компонент), у порівнянні з пацієнтами з ХМ з аурою ( $p=0,019$ ). Як продемонстровано у таблиці 4.6, медіана фізичного компоненту SF-12 у підгрупі пацієнтів із ХМ без аури склала 35,6 (33,8;40,3), а у групі пацієнтів із ХМ з аурою – 32,7(30,7;36,6), що не мало статистично значущої різниці.

**Фізичний та психологічний компоненти якості життя  
у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури**

Параметр	ХМ (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	p
<b>Фізичний компонент SF-12</b>				
Медіана (Ме.25%;75%)	34,3 (32,6; 38,5)	35,6 (33,8; 40,3)	32,7 (30,7; 36,6)	0,02
<b>Психологічний компонент SF-12</b>				
Медіана (Ме.25%;75%)	39,9 (37,3; 42,5)	40,6 (38,8; 43,2)	37,8 (36,4; 41,3)	0,18

Так, можна припустити, що дещо нижча медіана фізичного компоненту SF-12 у пацієнтів із ХМ з аурою вказує на те, що мігрень з аурою має більш сильний вплив на фізичний аспект якості життя. Це може бути обумовлено додатковими симптомами аури, такими як зорові порушення, сенсорні розлади або м'язова слабкість, які ускладнюють виконання фізичних завдань.

Показники психологічного компоненту SF-12 також не мали статистично значущих відмінностей між підгрупами пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури. Так, у підгрупі осіб із ХМ без аури медіана психологічного компоненту SF-12 дорівнювала 40,6 (38,8; 43,2), а у підгрупі хворих із аурою 37,8 (36,4; 41,3). Можна припустити, що вплив ХМ на психологічний стан є однаковим незалежно від наявності аури, однак все ж, слід зазначити, що показники психологічного компоненту якості життя за SF-12 були дещо вищими у пацієнтів із ХМ без аури.

Необхідно зауважити, що у групі пацієнтів із ХМ було виявлено середньої сили зворотній кореляційний зв'язок між інтенсивністю болю за ВАШ та SF-12 фізичний компонент ( $r_s=-0,56$ ,  $p<0,01$ ), а також між інтенсивністю болю за ВАШ та SF-12 психологічний компонент ( $r_s=-0,58$ ,

$p < 0,01$ ). Отримані дані доводять, що ХМ є виснажливим станом, і визначені зв'язки підкреслюють, наскільки фізичні та психологічні аспекти якості життя залежать від інтенсивності болю.

При проведенні кореляційного аналізу в підгрупі пацієнтів з ХМ без аури було виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок середньої сили між кількістю днів із ГБ та результатами опитувальника SF-12 (фізичний компонент) –  $r_s = 0,55$  (0,08-0,82),  $p = 0,027$ . Тобто, зі збільшенням кількості днів ГБ спостерігається тенденція до зниження фізичного компонента якості життя. Іншими словами, частіший ГБ негативно впливає на фізичне здоров'я пацієнтів. У підгрупі пацієнтів з ХМ з аурою статистично значущих кореляційних зв'язків виявлено не було.

Вивчаючи ступінь впливу ГБ на якість повсякденного життя пацієнтів за шкалою НІТ-6, у більшості хворих із ХМ спостерігався виражений вплив ГБ на якість життя, незалежно від наявності аури. Так, у 15 осіб із ХМ без аури, що склало 93,8 % пацієнтів даної підгрупи, за результатами НІТ-6 визначався виражений вплив ГБ на якість життя, а у підгрупі пацієнтів з аурою виражений вплив ГБ на життя відмічався у всіх обстежених пацієнтів ( $n=14$  (100,0%)) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Вплив ГБ на якість життя та обмеження життєдіяльності через біль у шийі у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури**

Ступінь вираженості	ХМ (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	p
<b>Вираженість впливу ГБ на життя за НІТ-6</b>				
Суттєвий	1 (3,3)	1 (6,2)	0 (0,0)	1,00
Виражений	29 (96,7)	15 (93,8)	14 (100,0)	
<b>Обмеження життєдіяльності через біль у шийі за NDI</b>				
Незначне	21 (70,0)	12 (75,0)	9 (64,3)	0,69
Значне	9 (30,0)	4 (25,0)	5 (35,7)	

Із таблиці 4.7 видно, що обмеження життєдіяльності через біль у шиї було, переважно, незначним для пацієнтів із ХМ, незалежно від наявності аури. Так, незначне обмеження життєдіяльності через біль у шиї спостерігалось у 12 (75,0%) хворих на ХМ без аури та у 9 (64,3%) пацієнтів із ХМ з аурою. Статистично значущих відмінностей між групами за досліджуваними параметрами не було виявлено.

Отже, наявність чи відсутність аури у пацієнтів із ХМ не мала статистично значущого впливу на кількість днів із ГБ, показники фізичного та психологічного компонентів якості життя за опитувальником SF-12, також не відзначалося статистично значущої різниці за тяжкістю впливу ГБ на якість життя та обмеженням життєдіяльності через біль у шиї за NDI.

#### 4.2 Вираженість симптомів тривоги та депресії у пацієнтів із ХМ та ХГБН.

Для визначення рівнів тривожних та депресивних симптомів у дослідженні була використана госпітальна шкала тривоги та депресії. Найвищі показники тривожних та депресивних розладів були відзначені у пацієнтів із групи ХМ (рис.4.3).

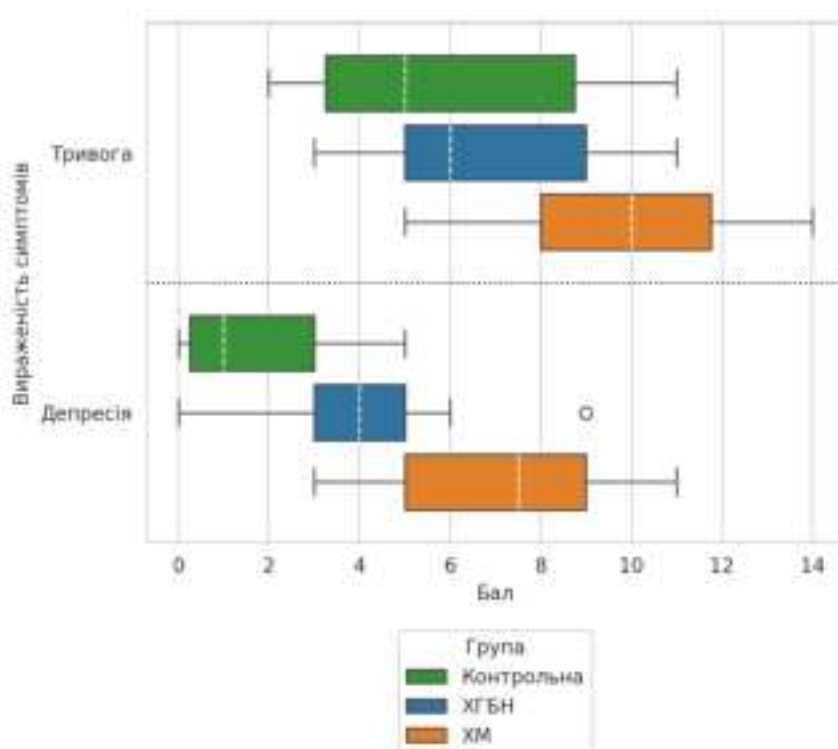


Рис.4.3 Вираженість симптомів тривоги та депресії у пацієнтів із ХМ та ХГБН

Як видно з рисунку 4.3, медіана результатів за шкалою HADS-A, що відображає рівень тривоги, була найвищою у групі пацієнтів із ХМ, та найнижчою у контрольній групі. У групі хворих на ХГБН медіана рівня тривоги дорівнювала 6,0 (5,0;9,0), а у контрольній групі - 5,0 (3,2;8,8), що відповідає відсутності достовірно виражених симптомів тривоги. В той час як величина цього показника у групі пацієнтів з ХМ становила 10,0 (8,0;11,8), що відповідає субклінічно вираженій тривозі. Статистично значущих відмінностей між пацієнтами з ХГБН і контрольною групою виявлено не було, проте пацієнти з ХМ та ХГБН, а також пацієнти з ХМ та контрольної групи значуще відрізнялись між собою ( $p < 0,01$ ).

Так само, як і для HADS-A, медіана результатів за шкалою HADS-D, що відображає рівень депресії, була найвищою в групі пацієнтів із ХМ (7,5 (5,0;9,0)), та найнижчою у контрольній групі (1,0 (0,25;3,0)). У групі хворих на ХГБН показник медіани за HADS-D склав 4,0 (3,0;5,0) бали, що вище ніж у контрольній групі, але не визначається як показник наявності клінічно значущої депресії. Відмінності між усіма групами за показником HADS-D були статистично значущими ( $p < 0,01$ ).

Структура вираженості симптомів тривоги та депресії пацієнтів з ХМ статистично значуще ( $p < 0,05$ ) відрізнялась від такої у пацієнтів з ХГБН і контрольної групи. У контрольній групі у жодного пацієнта не була виявлена субклінічна чи клінічна депресія, майже так само у групі пацієнтів на ХГБН лише у одного хворого визначено субклінічні депресивні прояви. Натомість у пацієнтів із ХМ у 12 осіб, що становило 40,0%, спостерігалася субклінічна депресія і у 3 (10%) хворих визначена клінічна депресія. Отже, більшість пацієнтів у дослідженні не мали ознак депресії за шкалою HADS-D. Проте, на відміну від інших пацієнтів, у половини пацієнтів з ХМ було виявлено субклінічну або клінічну депресію.

У таблиці 4.8 наведені показники, що відображають ступінь вираженості тривожних та депресивних розладів у пацієнтів дослідження.

**Структура вираженості симптомів тривоги та депресії  
у пацієнтів із ХМ та ХБГН**

Ступінь вираженості	Всі (n=79)	Контрольна (n=18)	ХБГН (n=31)	ХМ (n=30)	p
<b>Вираженість симптомів тривоги (HADS-A)</b>					
Відсутня	35 (44,3)	11 (61,1)	18 (58,1)	6 (20,0)	<i>a&lt;0,01 b&lt;0,01 c=1,000</i>
Субклінічна	28 (35,4)	6 (33,3)	11 (35,5)	11 (36,7)	
Клінічна	16 (20,3)	1 (5,6)	2 (6,5)	13 (43,3)	
<b>Вираженість симптомів депресії (HADS-D)</b>					
Відсутня	63 (79,7)	18 (100,0)	30 (96,8)	15 (50,0)	<i>a=0,01 b=0,01 c=1,00</i>
Субклінічна	13 (16,5)	0 (0,0)	1 (3,2)	12 (40,0)	
Клінічна	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,0)	

*Примітка: a – порівняння ХБГН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХБГН і контрольної групи.*

Переважає більшість пацієнтів контрольної групи та групи пацієнтів з ХБГН (61,1% та 58,1% відповідно) мали мінімальний ступінь вираженості симптомів тривоги. Натомість, більшість пацієнтів із ХМ мали клінічний ступінь вираженості симптомів тривоги (13 (43,3%) пацієнтів).

Окремо аналізували вираженість тривожних та депресивних розладів у пацієнтів із ХМ, в залежності від наявності аури. Попри вищі медіани за шкалами HADS-A і HADS-D у групі пацієнтів із ХМ з аурую, статистично значущих відмінностей між групами в залежності від наявності аури не було виявлено, ані при порівнянні кількісних показників, ані при порівнянні структури вираженості симптомів (рис 4.4).

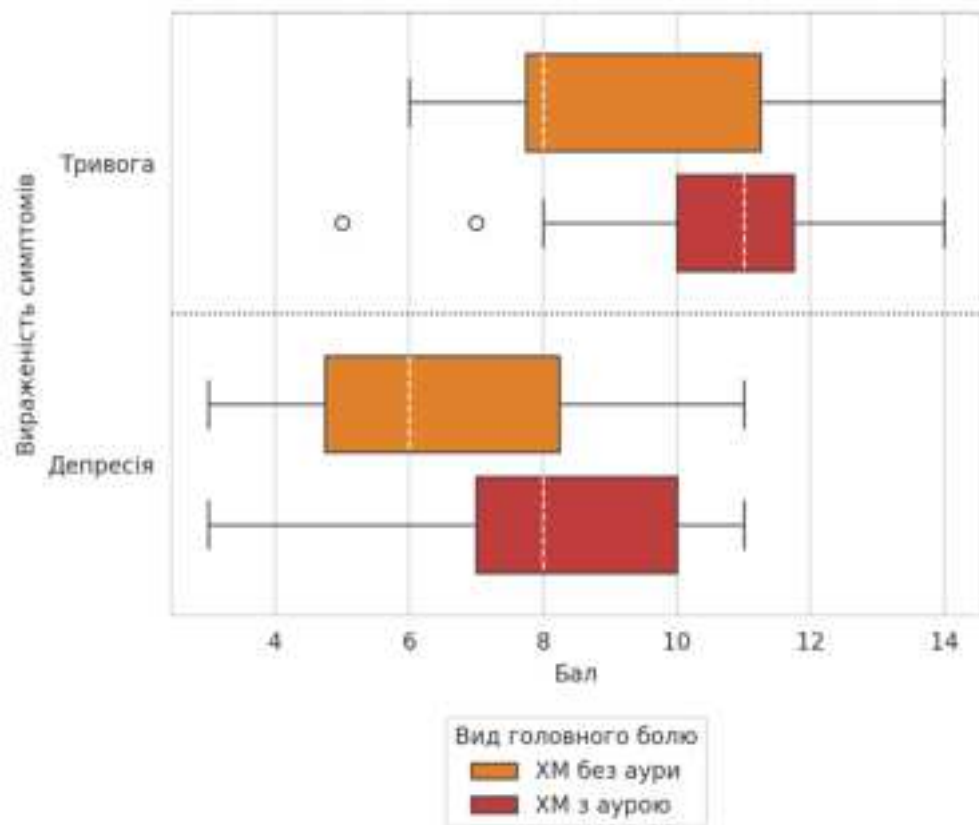


Рис. 4.4 Вираженість тривоги та депресії у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури

Як продемонстровано на рисунку 4.4, медіана показників рівня тривоги у пацієнтів на ХМ в залежності від наявності аури не мала статистично значущих розбіжностей ( $p=0,18$ ). Так, медіана рівня тривожних розладів у пацієнтів із ХМ без аури становила 8,0 (7,8;11,2) балів, а у хворих із аурою цей показник дорівнював 11,0 (10,0;11,8) балів. При аналізі середніх показників рівня депресивних симптомів було відзначено, що медіана результатів у групі хворих без аури склала 6,0 (4,8;8,2) балів, а у пацієнтів із аурою – 8,0 (7,0;10,0) балів, однак ці показники не відзначалися статистично значущою відмінністю ( $p=0,07$ ).

Дещо вища медіана рівня тривоги у пацієнтів із аурою, порівняно з пацієнтами без аури (11,0 балів проти 8,0), може вказувати на те, що ХМ із аурою асоціюється з більшим емоційним напруженням. Схожа ситуація спостерігається і для показників медіани рівня депресії: пацієнти з ХМ з аурою мають вищі показники, порівняно з хворими без аури (8,0 балів проти 6,0).

Визначена різниця не є статистично значущою, але може, деякою мірою, свідчити про потенційно більший психологічний тягар мігрені з аурою.

З метою більш детального аналізу вираженості тривожних симптомів у пацієнтів з ХМ, в залежності від наявності аури, у таблиці 4.9 наведені показники ступіня вираженості тривоги у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури.

Таблиця 4.9

**Структура вираженості симптомів тривоги  
у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури**

Ступінь вираженості	ХМ (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	p
<b>Вираженість симптомів тривоги (HADS-A)</b>				
Відсутня	6 (20,0)	4 (25,0)	2 (14,3)	0,36
Субклінічна	11 (36,7)	7 (43,8)	4 (28,6)	
Клінічна	13 (43,3)	5 (31,2)	8 (57,1)	

Судячи з таблиці 4.9, у 4 пацієнтів з ХМ без аури, що склало 25,0%, були відсутні тривожні прояви. Відсоток пацієнтів без наявності симптомів тривоги у підгрупі хворих на ХМ з аурою був меншим, і склав 14,3%, що відповідало 2 хворим. Цікаво, що субклінічна тривога домінувала у підгрупі пацієнтів без аури (43,8%), а клінічна тривога була більш вираженою у хворих на ХМ з аурою (57,1%).

Ситуація, щодо вираженості депресивних проявів дещо відрізняється, з більшою часткою випадків субклінічної та клінічної депресії у пацієнтів з аурою (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Структура вираженості симптомів депресії  
у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури**

Ступінь вираженості	ХМ (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	p
<b>Вираженість симптомів депресії (HADS-D)</b>				
Відсутня	15 (50,0)	10 (62,5)	5 (35,7)	0,33
Субклінічна	12 (40,0)	5 (31,2)	7 (50,0)	
Клінічна	3 (10,0)	1 (6,2)	2 (14,3)	

Так 6 хворих (37,4 %) у підгрупі на ХМ без аури та 9 пацієнтів (64,3%) у підгрупі з аурою, за результатами нашого дослідження, мали субклінічну або клінічну депресію. Статистично значущих розбіжностей, стосовно вираженості депресивних симптомів, в залежності від наявності аури, виявлено не було.

#### **Висновки до розділу 4**

Отже, пацієнти обидвох груп із хронічним первинним головним болем мали гірші показники загального сприйняття свого здоров'я і якості життя, аніж пацієнти без головного болю. Так при порівнянні впливу головного болю на якість повсякденного життя за опитувальником НІТ-6 була виявлена статистично значуща відмінність між усіма групами ( $p < 0,05$ ).

Пацієнти з ХМ мали нижчі показники фізичного компоненту якості життя за опитувальником SF-12, в той час як пацієнти з ХГБН показали нижчі результати психологічного компоненту якості життя за даним опитувальником. Обидві групи хворих із досліджуваними первинними

цефалгіями статистично значуще відрізнялися від контрольної групи за показниками якості життя.

Наявність аури ствево не впливає на різницю показників якості життя у пацієнтів із ХМ.

Порушення з боку психоемоційної сфери, зокрема тривога та депресія, є типовими і вкрай поширеними розладами у хворих на ХМ та ХГБН, що в свою чергу суттєво впливають на якість життя пацієнтів.

Тривожні і депресивні розлади частіше зустрічаються у осіб, які страждають на первинний головний біль, у порівнянні з тими, хто не має головного болю.

Симптоми депресії та тривоги поширеніші при хронічній мігрени, ніж при хронічному головному болю напруги.

Аура при хронічній мігрени суттєво не впливає на рівень тривоги та депресії.

## РОЗДІЛ 5

### ВИВЧЕННЯ ПРОВОКУЮЧИХ ФАКТОРІВ ТА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІГРЕННЮ ТА ХРОНІЧНИХ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ НАПРУГИ

Провокуючий фактор головного болю — це будь-який чинник або умова, що може спровокувати або посилити головний біль. Ці фактори можуть бути різноманітними і включати як зовнішні, так і внутрішні аспекти [114, 115]. Провокуючі фактори ГБ називають тригерами. Термін "тригер головного болю" описує будь-який стимул, що самостійно або в поєднанні з іншими сприяє появі нападу ГБ у схильних до цього осіб. Виявлення тригерів ГБ та розуміння провокуючих факторів ГБ може допомогти в розробці шляхів запобігання або зменшення частоти та тяжкості нападів ГБ, а значить покращити якість життя пацієнтів [115].

Пацієнти з ХМ та ХГБН часто повідомляють про певні супутні стани, які можуть мати вплив на ГБ [64,70,75]. Коморбідність визначається як наявність двох або більше захворювань чи медичних станів у одного пацієнта одночасно. Відомо, що коморбідні патології можуть впливати на перебіг та прогноз одна одної, а також погіршуючи таким чином загальний стан здоров'я пацієнтів. Так, ХМ і ХГБН часто поєднуються із різними супутніми захворюваннями, зокрема психічними розладами [112,113]. Оскільки супутні захворювання можуть впливати на прогноз хронічних первинних цефалгій, визначення коморбідних станів ХМ та ХГБН є актуальною задачею.

#### **5.1 Загальні характеристики провокуючих факторів ГБ**

У проведеному дослідженні було визначено 12 основних тригерів ГБ, про які повідомляли пацієнти. Хворі вказували один або кілька можливих факторів, які провокують у них виникнення ГБ. Жінками, до списку провокуючих факторів, було додано тригер «прийом комбінованих оральних контрацептивів (КОК)» та/або «менструальний період». Усі тригери були

згруповані, згідно їх характеристик: **аліментарні тригери** (голод, або пропуск прийому їжі; вживання певної їжі (шоколаду, гострої їжі, кави, жирної їжі, певних фруктів або овочів, сирів, горіхів); вживання алкоголю); **тригери, пов'язані з зовнішнім середовищем** (зміна погоди, гучний шум, яскраве світло, різкі запахи, емоційний стрес); **тригери, пов'язані з повсякденною активністю** (надмірна фізична активність, гіподинамія, порушення режиму сну, сексуальна активність) та **гормональні тригери**, що застосовано для жінок (прийом КОК; менструація та/або передменструальний період) (рис.5.1).

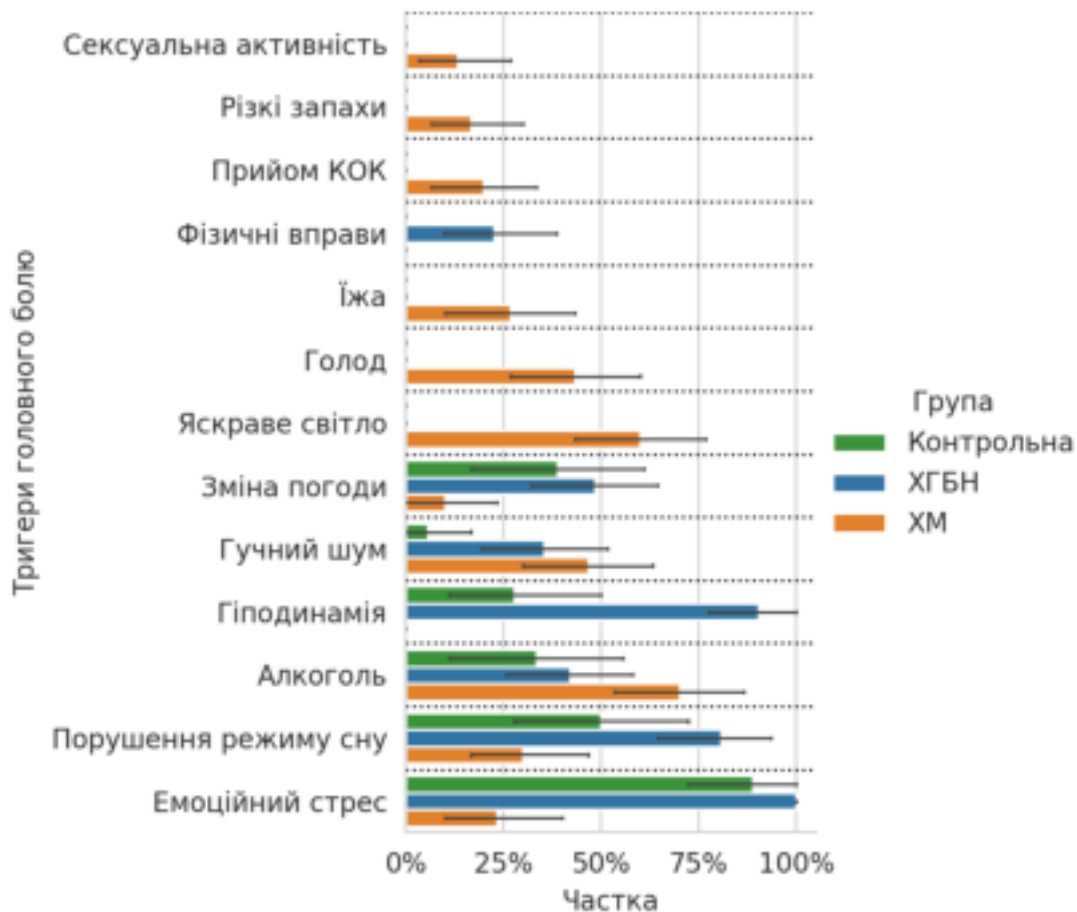


Рис. 5.1 Провокуючі фактори ГБ, які визначалися пацієнтами у дослідженні

Цікаво, що у пацієнтів із ХМ та ХГБН спостерігалася мультитригерна природа ГБ, тобто усі пацієнти з груп ХМ та ХГБН вказували на наявність щонайменше двох тригерів, які можуть провокувати у них ГБ. Максимальна кількість тригерів, яку зазначали пацієнти, складала 6 факторів, і

спостерігалася у пацієнтів із ХМ. Наявність декількох тригерів у пацієнтів із ХМ може вказувати на більш високу чутливість центральної нервової системи, характерну для цього типу ГБ, адже мігрень часто асоціюється із центральною сенсibiliзацією, що робить пацієнтів із мігренозним болем більш сприйнятливими до різних стимулів. Дослідження мультитригерної природи ГБ може допомогти краще зрозуміти взаємодію провокуючих факторів і виявити найбільш значущі тригери для кожного типу ГБ, а значить, певним чином, попередити розвиток ГБ.

## 5.2. Аліментарні провокуючі фактори ГБ

При аналізі визначених провокуючих факторів, було виявлено, що аліментарні тригери найчастіше викликали ГБ у пацієнтів із ХМ, у порівнянні з пацієнтами інших груп. У таблиці 5.1 наведені узагальнені дані, які стосуються впливу аліментарних тригерів на ГБ у пацієнтів досліджуваних груп.

Таблиця 5.1

### Аліментарні провокуючі фактори ГБ у пацієнтів дослідження

Тригер ГБ	Категорія	Всі	Контрольна	ХБГН	ХМ	p
Їжа	Ні	71 (89,9)	18 (100,0)	31 (100,0)	22 (73,3)	$a=0,01$ $b=0,05$ $c= -$
	Так	8 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (26,7)	
Голод	Ні	66 (83,5)	18 (100,0)	31 (100,0)	17 (56,7)	$a<0,01$ $b<0,01$ $c= -$
	Так	13 (16,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (43,3)	
Алкоголь	Ні	39 (49,4)	12 (66,7)	18 (58,1)	9 (30,0)	$a=0,15$ $b=0,09$ $c=1,00$
	Так	40 (50,6)	6 (33,3)	13 (41,9)	21 (70,0)	

Примітка:  $a$  – порівняння ХБГН та ХМ;  $b$  – порівняння ХМ і контрольної групи;  $c$  – порівняння ХБГН і контрольної групи.

Як видно з таблиці 5.1, такі тригери, як прийом певної їжі та голод статистично значуще частіше викликали ГБ у пацієнтів із ХМ ( $p < 0,05$ ). Прийом певної їжі визначався тригером лише для пацієнтів із ХМ – 8 випадків (26,7%), так само, як голод – 13 випадків (43,3%). Одна з існуючих гіпотез припускає, що голодування або пропуск прийому їжі призводить до порушення метаболізму глікогену в мозку, спричиняючи деполяризацію нейронів і активуючи шляхи, які викликають мігрень [116].

Вживання алкоголю призводило до розвитку ГБ в усіх досліджуваних групах, однак суттєвих відмінностей за цим параметром виявлено не було (рис.5.2).

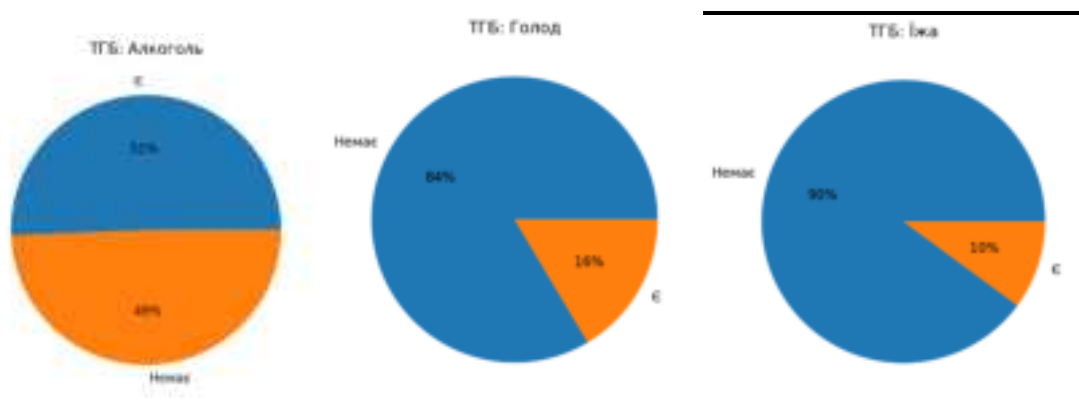


Рис. 5.2 Частка аліментарних тригерів серед всіх пацієнтів

Зокрема, у групі ХГБН 41,9% хворих повідомляли про виникнення ГБ, пов'язаного з вживанням алкоголю, а у групі пацієнтів з ХМ відсоток таких осіб склав 70,0% ( $p = 0,15$ ). Етанол, що міститься в алкоголі викликає вазодилатацію, що може провокувати виникнення ГБ. До того ж, алкоголь пригнічує секрецію антидіуретичного гормону, що призводить до зневоднення та потенційно стимулює менінгеальні ноцицептори, також сприяючи виникненню ГБ. Такі сполуки, як гістамін, тирамін і фенілетиламін, що містяться в алкогольних напоях, особливо в червоному вині, провокують мігренозний напад більше, ніж сам етанол [117]. Спираючись на існуючі дані про патогенетичну дію алкоголю, можна пояснити вищий відсоток пацієнтів із ХМ (70%), що зазначають алкоголь як тригер ГБ.

Отже аліментарні тригери є більш характерними провокуючими факторами саме мігренозного ГБ, і у випадку хронізації болю.

### 5.3 Провокуючі фактори ГБ, пов'язані з зовнішнім середовищем

При аналізі тригерів, пов'язаних із зовнішнім середовищем, найчастіше ГБ провокував емоційний стрес (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

#### Провокуючі фактори ГБ, пов'язані з зовнішнім середовищем, у пацієнтів дослідження

Тригер ГБ	Категорія	Всі	Контрольна	ХГБН	ХМ	p
Зміна погоди	Ні	54 (68,4)	11 (61,1)	16 (51,6)	27 (90,0)	$a=0,01$
	Так	25 (31,6)	7 (38,9)	15 (48,4)	3 (10,0)	$b=0,08$ $c=1,00$
Різкі запахи	Ні	74 (93,7)	18 (100,0)	31 (100,0)	25 (83,3)	$a=0,07$
	Так	5 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (16,7)	$b=0,43$ $c=-$
Емоційний стрес	Ні	25 (31,6)	2 (11,1)	0 (0,0)	23 (76,7)	$a<0,01$
	Так	54 (68,4)	16 (88,9)	31 (100,0)	7 (23,3)	$b<0,01$ $c=0,39$
Яскраве світло	Ні	61 (77,2)	18 (100,0)	31 (100,0)	12 (40,0)	$a<0,01$
	Так	18 (22,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (60,0)	$b<0,01$ $c=-$
Гучний шум	Ні	53 (67,1)	17 (94,4)	20 (64,5)	16 (53,3)	$a=1,00$
	Так	26 (32,9)	1 (5,6)	11 (35,5)	14 (46,7)	$b=0,02$ $c=0,11$

Примітка:  $a$  – порівняння ХБГН та ХМ;  $b$  – порівняння ХМ і контрольної групи;  $c$  – порівняння ХБГН і контрольної групи.

З таблиці 5.2 видно, що емоційний стрес частіше провокував ГБ у пацієнтів контрольної групи та групи з ХГБН (~90% випадків), ніж у пацієнтів із ХМ (23% випадків), відмінність між пацієнтами з ХМ та пацієнтами інших груп була статистично значущою ( $p<0,01$ ). Існуючі дослідження показують,

що стрес є найпоширенішим тригером як серед чоловіків, так і серед жінок, які страждають від ХГБН [113-115]. Стрес може провокувати виникнення ХГБН шляхом підвищення чутливості до болю у вже сенсibiliзованих ноцицептивних шляхах. До того ж, емоційний стрес призводить до розвитку підвищеної чутливості м'язів і зниження больового порогу у хворих на ХГБН, що посилює вплив ГБ на якість життя.

При дослідженні чутливості пацієнтів до сенсорних стимулів, визначено, що яскраве світло та різкі запахи провокували ГБ лише у пацієнтів із ХМ, відмінність із іншими групами була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). А ось гучний шум частіше провокував ГБ у пацієнтів з ХМ та ХБГН, ніж у пацієнтів контрольної групи, але статистично значущою була лише відмінність між пацієнтами з ХМ та пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Отримані результати підкреслюють важливість визначення сенсорних тригерів у менеджменті ГБ, особливо у пацієнтів із мігренню.

Зміна погоди частіше провокувала ГБ у пацієнтів із контрольної групи та групи хворих із ХГБН (~45% випадків), ніж у пацієнтів із ХМ (10% випадків). Відмінність між пацієнтами з ХМ та пацієнтами з ХБГН за цим показником була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Хоча і є докази того, що зміни погоди можуть бути тригером ХГБН [120], пояснити цей зв'язок складно, і він залежить від географічних, сезонних та індивідуальних особливостей. То ж, отримані у даній роботі результати свідчать про те, що зміна метеоумов може бути тригером для деяких людей із ХГБН, але це не є постійним фактором для всіх хворих з даним типом ГБ.

#### **5.4 Провокуючі фактори ГБ, пов'язані з повсякденною активністю**

Керуючись списком можливих провокуючих факторів, визначеним клінічно-анамнестичним методом, до тригерів ГБ, які пов'язані із повсякденною активністю пацієнтів були віднесені надмірна фізична активність, гіподинамія, порушення режиму сну та сексуальна активність.

Надмірна фізична активність провокували ГБ лише у пацієнтів з ХБГН, та частка пацієнтів цієї групи, що обрала цей тригер, не була вагомою, і склала

22,6%. Однак різниця з групою ХМ за цим показником виявилася статистично значущою ( $p < 0,05$ ). Вірогідно, фізична активність, особливо при неправильній техніці виконання фізичних вправ чи надмірних навантаженнях, може спричиняти напругу в шийній області та перикраніальних м'язах, що є ключовим елементом патогенезу ХГБН.

Гіподинамія та порушення сну, в більшій мірі, провокували ГБ у пацієнтів з ХБГН та контрольної групи, відмінність між пацієнтами з ХМ та ХБГН за даним параметром була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Дані щодо статистичної значущості тригерів ГБ, пов'язаних із повсякденною активністю наведені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

### Провокуючі фактори ГБ, пов'язані з повсякденною активністю

Тригер ГБ	Категорія	Всі	Контрольна	ХГБН	ХМ	p
Надмірна фізична активність	Ні	72 (91,1)	18 (100,0)	24 (77,4)	30 (100,0)	$a=0,03$
	Так	7 (8,9)	0 (0,0)	7 (22,6)	0 (0,0)	$b=-$ $c=0,11$
Порушення режиму сну	Ні	36 (45,6)	9 (50,0)	6 (19,4)	21 (70,0)	$a < 0,01$
	Так	43 (54,4)	9 (50,0)	25 (80,6)	9 (30,0)	$b=0,84$ $c=0,16$
Гіподинамія	Ні	46 (58,2)	13 (72,2)	3 (9,7)	30 (100,0)	$a < 0,01$
	Так	33 (41,8)	5 (27,8)	28 (90,3)	0 (0,0)	$b=0,02$ $c < 0,01$
Сексуальна активність	Ні	75 (94,9)	18 (100,0)	31 (100,0)	26 (86,7)	$a=0,16$
	Так	4 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (13,3)	$b=0,85$ $c=-$

Примітка:  $a$  – порівняння ХБГН та ХМ;  $b$  – порівняння ХМ і контрольної групи;  $c$  – порівняння ХБГН і контрольної групи.

Так, із таблиці 5.3 видно, що гіподинамія зовсім не провокувала мігрень, а от у 90,3% випадків виступала тригером ХГБН. Існують дані, що низький рівень фізичної активності пов'язаний із більшою інтенсивністю ГБН [83,121].

У той час, сексуальна активність провокувала ГБ лише у пацієнтів із ХМ, проте статистично значущих відмінностей між групами за даним параметром не було виявлено. Сексуальна активність визначається меншістю пацієнтів як тригер мігрени, що підтверджується даними існуючих робіт, де від 2,5 до 5,2% хворих на мігрень повідомляли про сексуальну активність як тригер ГБ [122,123].

Вплив гормональних факторів, до яких віднесли використання КОК та менструальний період, провокував ГБ лише у пацієток із ХМ. Так, у 20,7 % випадків прийом КОК був тригером мігрени, причому даний фактор провокував лише ХМ з аурую (46,1 % випадків). Визначення менструального періоду як тригеру ГБ також спостерігалось лише у групі пацієнтів на ХМ, так у 31 % випадків жінки вказували на цей провокуючий чинник ГБ, що деякою мірою підтверджує гормональні фактори в патогенезі мігернозного ГБ.

### 5.5 Провокуючі фактори ХМ, в залежності від наявності аури

При порівнянні частоти аліментарних провокуючих факторів ГБ в залежності від наявності аури у пацієнтів з ХМ, не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

#### Аліментарні провокуючі фактори ГБ у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури

Тригер ГБ	Категорія	Всі	ХМ без аури	ХМ з аурую	p
Певна їжа	Ні	22 (73,3)	14 (87,5)	8 (57,1)	0,10
	Так	8 (26,7)	2 (12,5)	6 (42,9)	
Голод	Ні	17 (56,7)	9 (56,2)	8 (57,1)	1,00
	Так	13 (43,3)	7 (43,8)	6 (42,9)	
Алкоголь	Ні	9 (30,0)	5 (31,2)	4 (28,6)	1,00
	Так	21 (70,0)	11 (68,8)	10 (71,4)	

Слід зауважити, що прийом певної їжі дещо частіше виступав провокуючим фактором у пацієнтів із ХМ з аурою – 6 випадків (42,9) проти 2 випадків (12,5) у підгрупі без аури (рис. 5.3). Вищий відсоток випадків, коли вживання певної їжі виступало тригером (42,9% у пацієнтів із аурою проти 12,5% у групі без аури), може свідчити про те, що ХМ із аурою характеризується більшою чутливістю до аліментарних тригерів.

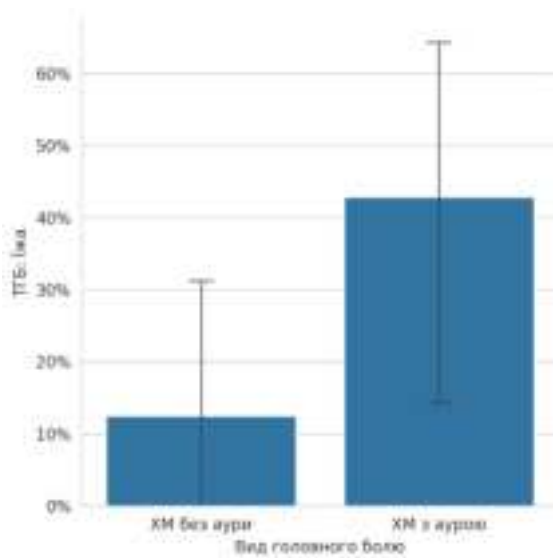


Рис. 5.3 Вплив тригера «Їжа» на ГБ у пацієнтів з ХМ, в залежності від наявності аури

До потенційних аліментарних тригерів ХМ відносяться продукти з високим вмістом гістаміну (такі як, червоне вино або твердий сир), кофеїн, шоколад, штучні підсолоджувачі та харчові добавки. Доведено, що пацієнти з ХМ із аурою є більш чутливими до метаболічних змін, які викликає певна їжа.

При порівнянні частоти провокуючих факторів ГБ, пов'язаних з зовнішнім середовищем, в залежності від наявності аури у пацієнтів із ХМ, статистично значущих відмінностей між групами також не було виявлено.

Зміна погоди не визначалася провокуючим фактором у пацієнтів на ХМ без аури, і лише троє хворих (21,4%) на ХМ із аурою зазначили це тригером свого ГБ, а отже погодні зміни не є провідним тригером для мігрені.

Дещо більший відсоток хворих із ХМ відзначили провокуючим фактором ГБ різкі запахи, а саме 12,5% пацієнтів з ХМ без аури і 21,4% осіб із аурою.

Емоційний стрес майже з однаковою частотою виступав тригером ГБ в обох підгрупах, як-от у 25,0% осіб із ХМ без аури та у 21,4% хворих на ХМ з аурою.

Розподіл частоти зустрічаємості тригерів «яскраве світло» і «гучний шум» також був майже рівнозначним серед пацієнтів на ХМ в залежності від наявності аури, що вказує на те, що ці сенсорні тригери однаково впливають на обидві підгрупи осіб із ХМ, що може бути пов'язано з підвищеною збудливістю нервової системи при мігрені, незалежно від її типу.

Узагальнені дані щодо розподілу провокуючих факторів ГБ, пов'язаних із зовнішнім середовищем, наведені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

**Провокуючі фактори ГБ, пов'язані з зовнішнім середовищем,  
у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури**

Тригер ГБ	Категорія	Всі	ХМ без аури	ХМ з аурою	<i>p</i>
Зміна погоди	Ні	27 (90,0)	16 (100,0)	11 (78,6)	0,09
	Так	3 (10,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	
Різкі запахи	Ні	25 (83,3)	14 (87,5)	11 (78,6)	0,64
	Так	5 (16,7)	2 (12,5)	3 (21,4)	
Емоційний стрес	Ні	23 (76,7)	12 (75,0)	11 (78,6)	1,00
	Так	7 (23,3)	4 (25,0)	3 (21,4)	
Яскраве світло	Ні	12 (40,0)	6 (37,5)	6 (42,9)	1,00
	Так	18 (60,0)	10 (62,5)	8 (57,1)	
Гучний шум	Ні	16 (53,3)	8 (50,0)	8 (57,1)	0,98
	Так	14 (46,7)	8 (50,0)	6 (42,9)	

Так само, як і в попередній групі тригерів, при порівнянні частоти провокуючих факторів ГБ, пов'язаних з повсякденною активністю, в залежності від наявності аури у пацієнтів з ХМ, не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами, що деталізовано у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

**Провокуючі фактори ГБ, пов'язані з повсякденною активністю,  
у пацієнтів із ХМ в залежності від наявності аури**

Тригер ГБ	Категорія	Всі	ХМ без аури	ХМ з аурою	<i>p</i>
Надмірна фізична активність	Ні	30 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)	1,00
	Так	9 (30,0)	6 (37,5)	3 (21,4)	
Порушення режиму сну	Ні	21 (70,0)	10 (62,5)	11 (78,6)	0,44
	Так	9 (30,0)	6 (37,5)	3 (21,4)	
Гіподинамія	Ні	30 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)	1,00
Сексуальна активність	Ні	26 (86,7)	15 (93,8)	11 (78,6)	0,32
	Так	4 (13,3)	1 (6,2)	3 (21,4)	

Зауважимо, що надмірна фізична активність не визначена жодним пацієнтом із ХМ, як провокуючий фактор ГБ. Отримані дані дещо суперечливі, відносно наявних досліджень. Можливо, пацієнти могли не ідентифікувати фізичну активність як тригер через суб'єктивне сприйняття або недостатню увагу до цього фактора. Наприклад, фізичне навантаження може поєднуватися із іншими тригерами, що ускладнює його ідентифікацію, як причину ГБ.

Гіподинамія, як і надмірна фізична активність, не була обрана тригером ГБ ні у пацієнтів на ХМ без аури, ні у підгрупі з аурою.

Порушення режиму сну і сексуальна активність в однаковій мірі виступали тригерами ХМ із аурою (21,4% і 21,4%, відповідно), а ось

порушення режиму сну частіше визначалося провокуючим фактором ГБ у пацієнтів на ХМ без аури (37,5%).

Таким чином, при аналізуванні тригерів ХМ, в залежності від наявності аури, не було визначено статистично значущих відмінностей між різними групами тригерів, що свідчить про універсальність впливу тригерів на ХМ, незалежно від наявності аури.

## 5.6 Коморбідність ХМ та ХГБН

При порівнянні частот різних коморбідних станів у пацієнтів дослідження, було виявлено, що найчастіше коморбідні стани діагностували у пацієнтів із ХМ (рис. 5.4). Однак, статистично значущих відмінностей між групами за цим параметром виявлено не було.

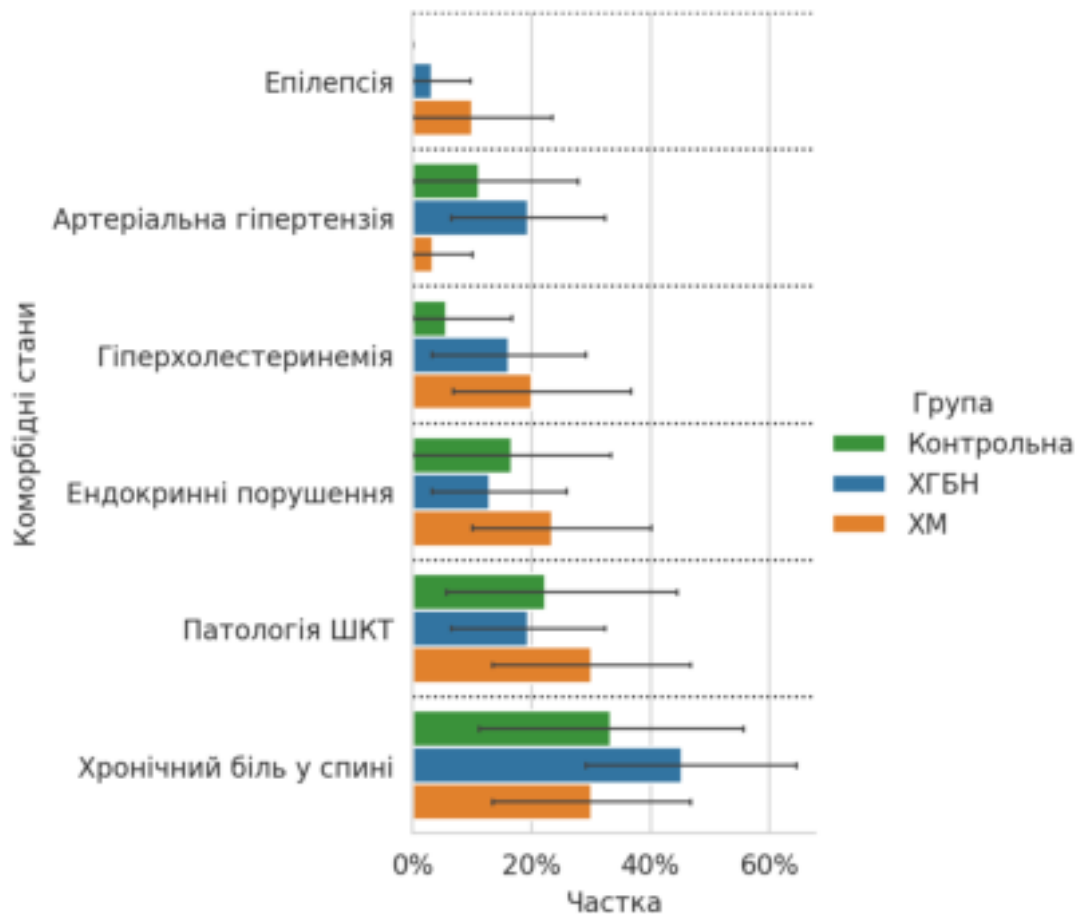


Рис. 5.4 Супутні стани ХГБ у пацієнтів у дослідженні

На рисунку 5.4 продемонстровано, що серед усіх обстежених осіб найчастіше, окрім ГБ, визначався хронічний біль у нижній частині спини, який спостерігався у 36,71 % випадків. Патології шлунково-кишкового тракту, включаючи хронічний гастрит, синдром роздратованого кишківника, хронічний холецистит та хронічний панкреатит, склали 24,05 % у загальній вибірці пацієнтів. Ендокринологічні патології були виявлені у 17,72 % пацієнтів, серед яких визначалися 1 тип цукрового діабету (n=5), 2 тип цукрового діабету (n=2), порушення функції щитоподібної залози (n=5) та гіперпролактинемія (n=2). У 15,19 % випадків пацієнти мали гіперхолестеринемію, виявлену ретроспективно. Артеріальна гіпертензія спостерігалася у 11,39 % осіб, а епілепсія зустрічалася з частотою 5,06 % у досліджуваних осіб.

На діаграмі, зображеній на рисунку 5.5, наведено структуру супутніх патологій, що зустрічалися у пацієнтів дослідження.

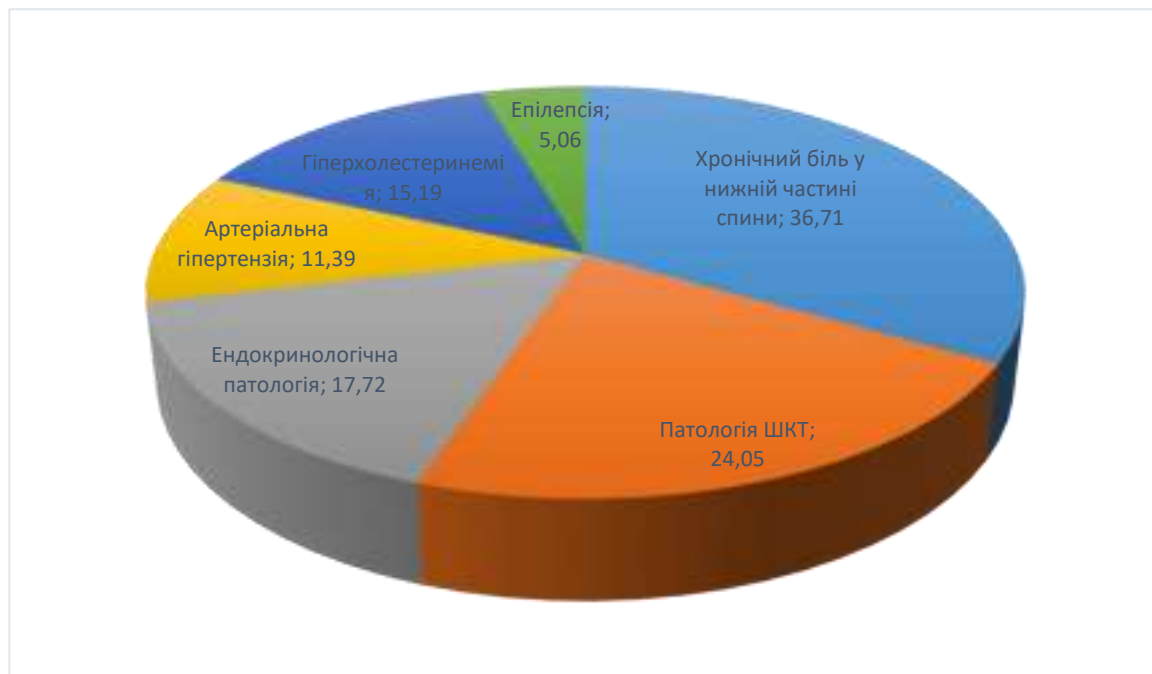


Рис. 5.5 Розподіл супутньої патології у пацієнтів дослідження

Цікаво зазначити, що у групі пацієнтів на ХМ була зафіксована позитивна кореляція між наявністю епілепсії та тригером ГБ «різкий запах»

( $r=0,41$ ), що може свідчити про наявність спільних аспектів у патогенетичних механізмах мігрені та епілепсії.

У переважній більшості випадків, окрім патології ШКТ, частота виявлення коморбідних станів була вищою у пацієнтів із ХМ без аури, однак, вищезазначені відмінності не були статистично значущими (рис. 5.6). Тобто, супутня патологія, що зустрічається у пацієнтів із ХМ не має специфічного розподілу в залежності від наявності аури.



Рис. 5.6 Коморбідні стани у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури

Як показано на рисунку 5.6, у пацієнтів із ХМ з аурою спостерігалась значуще вища частота виявлення патології ШКТ, ніж у пацієнтів із ХМ без аури (8 (57,1%) пацієнтів та 1 (6,2%) пацієнтів відповідно,  $p<0,01$ ). До того ж, наявність патології ШКТ позитивно корелювала з визначенням пацієнтами такого триггеру ГБ як «голод» ( $r=0,31$ ). Зниження рівня глюкози, що виникає при голодуванні, впливає на мозок і може викликати ГБ. Вірогідно, у пацієнтів

із патологіями ШКТ цей механізм може бути посилений через порушення засвоєння поживних речовин.

Слід відзначити, що у пацієнтів на ХМ без аури спостерігалось більше випадків ендокринологічних порушень, зокрема цукрового діабету 2 типу, аутоімунного тиреоїдиту та гіперпролактинемії. І знову ж таки, у хворих на цукровий діабет ГБ може виникати через порушення обміну речовин і впливу гіпоглікемії на нервову систему. Однак, зв'язок між діабетом і ГБ, особливо мігренню, є складним і не до кінця вивченим.

Численні дослідження показали, що люди, які страждають на мігрень, як правило, мають підвищений рівень пролактину [124-126]. Підвищення рівня пролактину в сироватці крові пов'язують із частішими нападами мігрени, а отже пролактин може впливати на тяжкість мігренозних нападів [126]. То ж, цікавим для майбутніх досліджень може бути вивчення питання впливу рівня пролактину на хронізацію та прогноз перебігу ХМ.

## **Висновки до розділу 5**

При хронізації мігрени та головного болю напруги зберігається актуальність визначення тригерів головного болю.

Серед найпоширеніших тригерів головного болю, які однаково спостерігаються у пацієнтів із хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги, виділяються стрес, порушення режиму сну та вживання алкоголю.

Світло (60,0%), голод (43,3%), вживання певних продуктів (26,7%), різкі запахи (16,7 %) та сексуальна активність (13,3%) виявилися специфічними тригерами для пацієнтів із хронічною мігренню.

Стрес (100,0%), гіподинамія (90,3%), порушення режиму сну (80,6%) і надмірна фізична активність (22,6%) частіше викликали хронічний головний біль напруги.

Хронічна мігрень та хронічний головний біль напруги асоціюються з різноманітними супутніми захворюваннями, при цьому спостерігаються

відмінності у частоті деяких із коморбідних станів між цими двома видами хронічного головного болю.

У пацієнтів із ХМ визначалися наступні супутні захворювання: патологія ШКТ (30%), хронічний біль у нижній частині спини (30%) та ендокринні порушення (23,33%).

У пацієнтів із ХМ із аурою частіше визначалася патологія ШКТ.

Для пацієнтів із ХГБН були характерні наступні коморбідні стани: хронічний біль у спині (45,16%), артеріальна гіпертензія (19,35%) та патологія ШКТ (19,35%).

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ТА ПРОНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ НАПРУГИ

Прогнозування перебігу ХМ та ХГБН є важливим етапом у керуванні зазначеними станами. Знання про прогноз мігрени та ГБН, а також виявлення провокуючих факторів є важливим аспектом як для клінічних перспектив, так і для покращення громадського здоров'я і зменшення економічного тягаря хронічних цефалгій. Після отримання даних клініко-неврологічного обстеження, аналізу анамнестичних даних, а також даних оцінки результатів шкал та опитувальників, нами було проведено зіставлення між зазначеними показниками та виділено основні предиктори, які можуть впливати на перебіг ХМ та ХГБН. Отримані дані дозволили розробити прогностичну модель перебігу ХМ та ХГБН на основі шкал та опитувальників та удосконалити алгоритм диференційної діагностики визначених первинних хронічних цефалгій.

#### **6.1 Кореляційний аналіз основних клініко-анамнестичних та нейропсихологічних показників.**

У проведеному дослідженні було здійснено кореляційний аналіз показників, і встановлено переважно сильні прямі кореляційні зв'язки між результатами опитувальників Мак-Гіла, НІТ-6, HADS та ВАШ. Отримані дані свідчать про високу взаємозалежність результатів цих опитувальників у пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Зокрема, субшкали, що входять до складу окремих тестів, таких як ОМГ та HADS, також мали сильні кореляційні зв'язки між собою, що демонструє, як окремі аспекти, вимірювані цими психодіагностичними інструментами, мають значний вплив один на одного, і їх результати є взаємопов'язаними. У таблиці 6.1. наведено статистично значущі ( $p < 0,01$ ) коефіцієнти кореляції після застосування поправки Холма на множинні порівняння.

**Матриця кореляційних зв'язків для результатів опитувальників  
усіх пацієнтів у дослідженні**

Показник	ОМГ: С-Д	ОМГ: М-А	ОМГ: Е			
ОМГ: М-А	0,90					
ОМГ: Е	0,89	0,91				
	0,84	0,87	0,82			
	0,64	0,69	0,71	0,59		
	0,80	0,82	0,81	0,69	0,79	
ВАШ	0,92	0,91	0,88	0,91	0,60	0,78

Так, за результатами кореляційного аналізу, було визначено дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок між сенсорно-дискримінативною та мотиваційно-афективною підшкалами ОМГ. Отриманий коефіцієнт кореляції доводить, що зі збільшенням балів у сенсорній підшкалі пропорційно зростають і бали у афективній підшкалі. Це означає, що інтенсивний біль може посилювати, власне, емоційні реакції на біль, такі як тривога або страх, оскільки організм сприймає сильний біль як стресову ситуацію. Аналогічно, емоційний дискомфорт може посилювати сприйняття сенсорного компоненту болю, створюючи, тим самим, замкнене коло.

Показник кореляції між афективною та евалюативною підшкалами становив 0,91. Обидві підшкали відображають суб'єктивне сприйняття болю, де емоційний компонент (афективний) безпосередньо впливає на оцінювання пацієнтом больового відчуття (евалюативний компонент). Тобто, якщо біль

сприймається як емоційно важкий, це часто підсилює відчуття його інтенсивності.

Було проведено кореляційний аналіз основних клініко-анамнестичних і нейропсихологічних показників у пацієнтів із ХГБН. Виявлено сильні та середньої сили прямі кореляційні зв'язки між результатами ОМГ та HADS, що говорить про взаємозв'язок між сприйняттям болю та емоційним станом пацієнтів із ХГБН, і продемонстровано на рисунку 6.1.

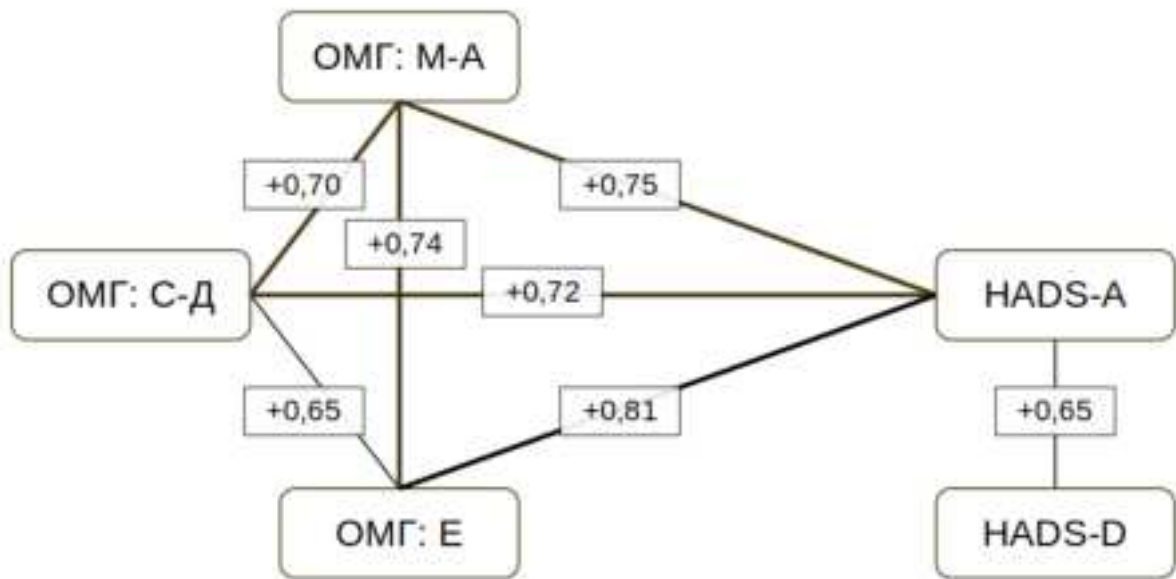


Рис. 6.1 Кореляційна плеяда зв'язків у пацієнтів із ХГБН

Зокрема, з рисунку 6.1 видно сильні та середньої сили зв'язки між субшкалами ОМГ, а також сильний кореляційний зв'язок усіх трьох субшкал ОМГ та шкали HADS-A. Шкала HADS-D мала середньої сили прямий кореляційний зв'язок зі шкалою HADS-A ( $r_s=0,65$ ,  $p<0,01$ ), проте, статистично значущих кореляційних зв'язків з іншими параметрами, представленими у плеяді, виявлено не було.

Високий рівень балів за ОМГ може бути тісно пов'язаним із більш вираженими симптомами тривоги чи депресії, визначеними за допомогою HADS. Емоційне напруження підвищує суб'єктивне сприйняття болю, створюючи замкнений цикл "біль ↔ емоційний дискомфорт", а отже

визначена у дослідженні кореляція підтверджує значення психосоматичного компоненту у хворих на ХГБН.

Важливо зазначити сильний кореляційний зв'язок між шкалою ВАШ та шкалою НІТ-6 у групі пацієнтів із ХГБН ( $r_s=0,75$ ,  $p<0,01$ ), який чітко демонструє, що інтенсивність ГБ має тісний взаємозв'язок із його впливом на якість життя пацієнтів.

Сильні та середньої сили зв'язки між субшкалами ОМГ і шкалою HADS-A, свідчать про важливу роль рівня тривоги в суб'єктивному сприйнятті болю. Зв'язки між компонентами ОМГ та показниками тривожності можуть вказувати на те, що тривожні симптоми посилюють і сенсорну, і емоційну складову больового відчуття у пацієнтів із ХГБН. Враховуючі наведені факти, можна зазначити важливість психологічного впливу на різні аспекти болю при ХГБН. Підшкала HADS-D мала зв'язок середньої сили з підшкалою HADS-A, що визначає менш вагомий вплив депресивного компоненту на сприйняття болю, порівняно з тривожним, у пацієнтів із ХГБН.

У кореляційній плеяді для пацієнтів із ХМ визначено, що вік початку ГБ мав сильний зворотний кореляційний зв'язок із наявністю аури, початком ГБ до менархе та обтяженістю сімейного анамнезу за ГБ (рис. 6.2).



Рисунок 6.2 Кореляційна плеяда зв'язків між клініко-анамнестичними показниками та результатами ОМГ у пацієнтів із ХМ

На рисунку 6.2 продемонстровано сильний прямий кореляційний зв'язок між наявністю аури при ХМ та обтяженістю сімейного анамнезу, наявністю аури та початком ГБ до менархе, а також початком ГБ до менархе та обтяженістю сімейного анамнезу за ГБ. Зазначено також сильний прямий кореляційний зв'язок між обтяженістю сімейного анамнезу та результатами опитувальника Мак-Гіла (сенсорно-дискримінаційний компонент). Важливо звернути увагу на сильний прямий кореляційний зв'язок між шкалою ВАШ та шкалою НІТ-6 і у даній групі пацієнтів ( $r_s=0,72$ ,  $p<0,01$ ), а також сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками HADS-A та HADS-D ( $r_s=0,79$ ,  $p<0,01$ ).

Сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r_s = -0,80$ ,  $p<0,01$ ) віку початку ГБ з наявністю аури підтверджує те, що мігрень з аурою має більш ранній дебют. Сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r_s = -0,86$ ,  $p<0,01$ ) віку початку ГБ з початком ГБ до менархе доводить вплив гормональних змін на розвиток мігрені. А сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r_s = -0,76$ ,  $p<0,01$ ) віку початку ГБ з обтяженістю сімейного анамнезу підкреслює генетичну складову мігренозного болю. Визначено, що пацієнти з раннім початком ГБ частіше мають сімейний анамнез мігрені.

Сильні прямі кореляційні зв'язки між наявністю аури, обтяженістю сімейного анамнезу ( $r_s = 0,80$ ,  $p<0,01$ ) та початком ГБ до менархе ( $r_s = 0,93$ ,  $p<0,01$ ) підтверджують тісний взаємозв'язок між генетичними, гормональними і патофізіологічними аспектами мігрені. Зокрема, пацієнти з аурою частіше мають обтяжений сімейний анамнез і ранній початок ГБ. Сильний прямий кореляційний зв'язок між обтяженістю сімейного анамнезу та сенсорно-дискримінаційним компонентом ОМГ ( $r_s = 0,93$ ,  $p<0,01$ ) дає можливість зробити висновок про те, що пацієнти з обтяженим сімейним анамнезом є більш чутливими до сенсорних аспектів болю, що може мати спадковий характер. Отже, можемо припустити, що генетичні фактори значною мірою впливають на клінічні особливості мігренозного ГБ і його суб'єктивне сприйняття.

Сильний кореляційний зв'язок між субшкалами HADS-A та HADS-D ( $r_s = 0,79$ ,  $p < 0,01$ ) свідчить про те, що тривожність (HADS-A) і депресивні симптоми (HADS-D) у пацієнтів із ХМ тісно взаємопов'язані між собою, і можуть взаємно впливати та посилювати себе, впливаючи на перебіг ХМ.

## 6.2 Аналіз взаємозв'язку між інтенсивністю болю та впливом головного болю на якість життя.

Під час дослідження зв'язків між змінними у загальній вибірці пацієнтів, було виявлено сильний ( $r_s = 0,91$ ,  $p < 0,01$ ) прямий кореляційний зв'язок між показниками ВАШ та НІТ-6. У зв'язку з цим, для вивчення залежності між ознаками ВАШ і НІТ-6 проводився регресійний аналіз із побудовою моделі простої лінійної регресії (рис. 6.3).

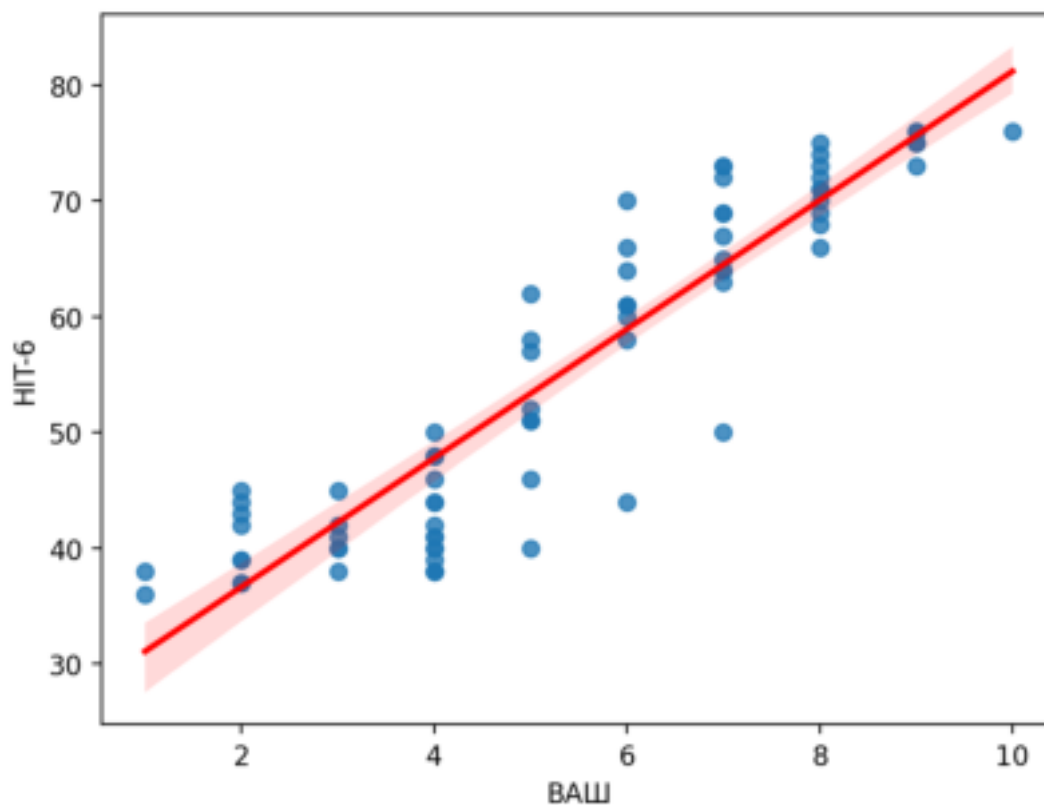


Рисунок 6.3 Залежність балу за НІТ-6 в залежності від балу за ВАШ

За основу, для регресійного аналізу, використано математичне рівняння, яке описує лінію простої лінійної регресії:  $y = a + b \times x$ , де:  $x$  - незалежна змінна (предиктор), у нашому випадку бал за ВАШ;  $y$  - залежна змінна, у нашому

випадку бал за НІТ-6;  $a$  - константа, вільний член рівняння (значення  $y$ , коли  $x=0$ );  $b$  - коефіцієнт регресії (тангенс кута нахилу регресійної прямої до осі  $X$ ).

Таким чином, виявлено пряму залежність між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ та балом за НІТ-6 (табл. 6.2), та обчислено рівняння лінійної регресії:

$$y = 24,96 + 5,6 \times x$$

Таблиця 6.2

**Результати простого лінійного регресійного аналізу  
впливу балу за ВАШ на бал за НІТ-6**

Параметри рівняння	$b$	95 % ДІ	$t$	$p$
Вільний член рівняння	24,96	21,65-28,27	15,03	$<0,01$
Бал за ВАШ	5,60	5,03-6,16	19,62	$<0,01$

Примітки.  $b$  – регресійний коефіцієнт;

$t$  – критерій коефіцієнта рівняння регресії

Отримана залежність свідчить, що при повній відсутності болю (ВАШ=0) бал за шкалою НІТ-6 дорівнюватиме 24,96, а кожен додатковий бал за ВАШ підвищить результат за шкалою НІТ-6 в середньому на 5,6 бали. Коефіцієнт детермінації  $R^2=0,835$  (95% ДІ 0,77-0,90) означає, що за ВАШ можна пояснити 83,5% мінливості результатів за опитувальником НІТ-6, що, в свою чергу, свідчить про можливість використання опитувальника ВАШ замість НІТ-6 без суттєвої втрати точності прогнозу. Перевірка валідності рівняння регресії здійснювалася за допомогою  $F$  критерію Фішера, який зарезультатами дослідження становив  $F=385,20$  ( $p<0,01$ ). Високий показник коефіцієнта детермінації свідчить про те, що ВАШ може замінити НІТ-6 у деяких клінічних ситуаціях без суттєвої втрати точності оцінки. Визначені результати можливі використовувати для прогнозування впливу інтенсивності ГБ на якість життя пацієнтів. Найбільш корисним це може бути у випадках,

коли для застосування повного опитувальника НІТ-6 є обмежений час або ресурси.

Зазначені підрахунки доводять, що інтенсивність болю є основним фактором, який впливає на якість життя, оцінену за допомогою НІТ-6. Однак, необхідно враховувати, що хоча ВАШ і пояснює значну частину змін за НІТ-6, решта, 16,5%, може залежати від інших факторів. Також треба згадати, що НІТ-6 оцінює набагато більшу кількість аспектів впливу ГБ, тому повна заміна даного опитувальника однією шкалою (ВАШ) може бути обмеженою.

Та все ж, отримані результати підтверджують тісний зв'язок між інтенсивністю болю та його впливом на повсякденну активність і якість життя пацієнтів, і шкала ВАШ може ефективно замінити НІТ-6 у деяких клінічних ситуаціях без втрати точності прогнозу, що спрощує та оптимізує діагностичний процес.

### **6.3 Оцінка прогностичних можливостей опитувальників щодо диференціації між ХГБН та ХМ.**

У дослідженні було використано ROC-аналіз для визначення прогностичних можливостей опитувальників та шкал. Площі під ROC-кривою для усіх досліджених опитувальників досягли статистично значущого рівня ( $p < 0,05$ ), що свідчить про їхню хорошу прогностичну цінність для диференціації ХМ та ХГБН.

Так, площі під ROC-кривою мали середні (SF-12 психологічний компонент), добрі (HADS-A), дуже добрі (HADS-D, SF-12 фізичний компонент, ОМГ: евалюативний компонент, SF-12 фізичний компонент) та відмінні (НІТ-6, NDI, ВАШ, ОМГ: мотиваційно-афективний компонент, ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент) характеристики диференційної здатності між ХГБН та ХМ.

При порівнянні даних ROC кривих між собою, статистично значущих розбіжностей не було виявлено ( $p > 0,05$ ), що підтверджує рівнозначну діагностичну здатність використаних опитувальників та шкал. Це

дозволяє використовувати будь-який із цих параметрів окремо або комбінувати їх для покращення точності прогностичної моделі. На рисунку 6.4 продемонстровано ROC-криві шкал та опитувальників, використаних у дослідженні.

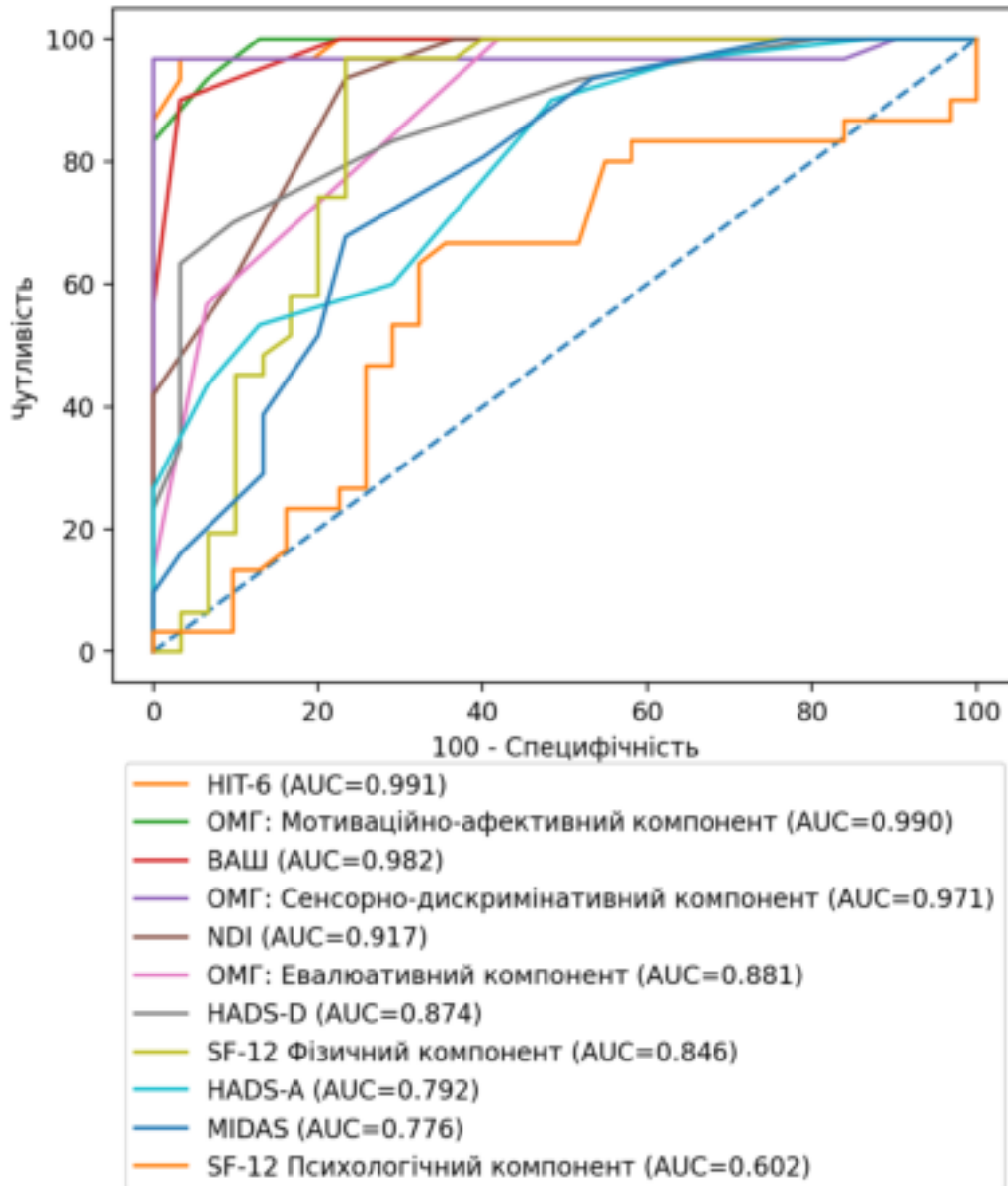


Рисунок 6.4 ROC криві для диференціації між ХГБН та ХМ на основі результатів опитування за різними шкалами

Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мали: HIT-6 (Se=96,67%; Sp=96,77%; AUC=0,990;  $p < 0,01$ ); OMГ: мотиваційно-афективний компонент (Se=100%; Sp=87,1%;

AUC=0,990;  $p<0,01$ ); ВАШ (Se=90%; Sp=96,77%; AUC=0,981;  $p<0,01$ ); та ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент (Se=96,67%; Sp=100%; AUC=0,971;  $p<0,01$ ). Отримані, завдяки проведеному ROC аналізу, дані щодо чутливості та специфічності шкал та опитувальників, використаних у роботі, наведені у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

**Оцінка прогностичних можливостей опитувальників щодо диференціації між ХГБН та ХМ (операційні характеристики за даними ROC аналізу)**

Опитувальник	AUC (95% ДІ)	SE AUC	p	Se	Sp	Optimal cut-off point
HIT-6	0,99 (0,97-1,00)	0,01	<0,01	96,67	96,77	≥63,0
NDI	0,92 (0,84-0,99)	0,04	<0,01	76,67	93,55	<16,0
ВАШ	0,98 (0,95-1,00)	0,02	<0,01	90,00	96,77	≥7,0
HADS-A	0,79 (0,68-0,91)	0,06	<0,01	90,00	51,61	≥7,0
HADS-D	0,87 (0,78-0,97)	0,05	<0,01	70,00	90,32	≥6,0
SF-12 Психологічний компонент	0,60 (0,46-0,75)	0,07	0,02	66,67	64,52	≥38,4
SF-12 Фізичний компонент	0,85 (0,75-0,95)	0,05	<0,01	76,67	96,77	<38,8
ОМГ: Оцінювальний компонент	0,88 (0,79-0,97)	0,05	<0,01	100,0 0	58,06	≥3,0
ОМГ: Мотиваційно-афективний компонент	0,99 (0,97-1,00)	0,01	<0,01	100,0 0	87,1	≥8,0
ОМГ: Сенсорно-дискримінативний компонент	0,97 (0,93-1,00)	0,02	<0,01	96,67	100,0 0	≥23,0

*Примітки: AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;*

*SE (Standard Error) – стандартна похибка;*

*Se (Sensitivity) – чутливість;*

*Sp (Specificity) – специфічність;*

*Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання*

Спираючись на продемонстровані у таблиці 6.3 дані, можливо побудувати прогностичну модель перебігу ХМ та ХГБН, оскільки представлені параметри мають дуже високі операційні характеристики (чутливість, специфічність, площу під ROC-кривою (AUC)) та демонструють високу діагностичну точність.

Отримані показники свідчать, що такі інструменти, як НІТ-6, ВАШ, та компоненти ОМГ (мотиваційно-афективний і сенсорно-дискримінативний), мають майже ідеальні операційні характеристики, що визначає їх надзвичайно ефективними для диференціації між ХМ та ХГБН.

Показник AUC близько 0,99 для НІТ-6 та мотиваційно-афективного компонента ОМГ підкреслює можливість точного прогнозування діагнозу за допомогою цих опитувальників без суттєвих хибних результатів (рис.6.5).

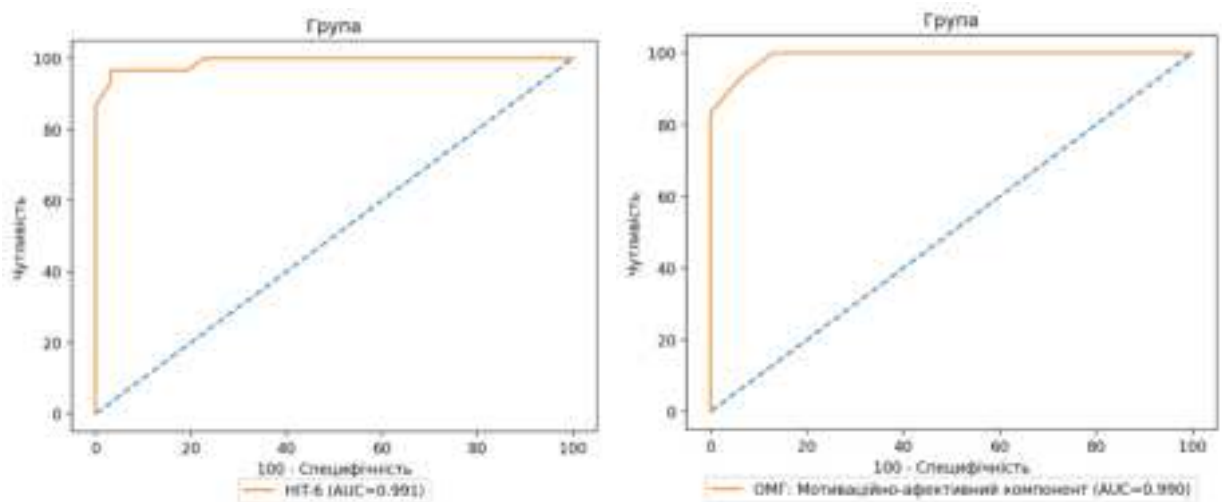


Рис.6.5 ROC криві для диференціації між ХГБН та ХМ на основі результатів опитування за НІТ-6 та афективного компоненту ОМГ

Отримані оптимальні точки відсікання були використані для простого логістичного регресійного аналізу для прогнозування наявності ХМ у пацієнта з головним болем. При кількості днів головного болю менше 20 підвищуються шанси диференціації між ХГБН та ХМ, на користь ХМ, у 6,9 (95% ДІ 2,2 - 21,3) разів; при значенні НІТ-6  $\geq 63$  - в 871,3 (95% ДІ 51,9 - 14617,9) разів; при NDI  $< 16$  - в 47,5 (95% ДІ 9,0 - 252,1) разів; при ВАШ  $\geq 7$  - в 270,4 (95% ДІ 26,6 -

2751,8) разів; при HADS-A  $\geq 7$  - в 9,6 (95% ДІ 2,4 - 38,5) разів; при HADS-D  $\geq 6$  - в 21,8 (95% ДІ 5,3 - 90,0) разів; при SF-12 психологічний компонент  $\geq 38,4$  - в 3,6 (95% ДІ 1,3 - 10,5) разів; при SF-12 фізичний компонент  $< 38,8$  - в 98,5 (95% ДІ 11,4 - 862,7) разів; при ОМГ: оцінювальний компонент  $\geq 3$  - в 83,5 (95% ДІ 4,7 - 1490,9) разів; при ОМГ: мотиваційно-афективний компонент  $\geq 8$  - в 372,7 (95% ДІ 19,2 - 7243,3) разів; при ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент  $\geq 23$  - в 1239,0 (95% ДІ 48,5 - 31628,8) разів. Узагальнені дані представлено у таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

**Відношення шансів між ХГБН та ХМ на користь ХМ  
на основі результатів опитування за різними шкалами**

Опитувальник	ВШ	95% ДІ	p
Кількість днів головного болю	6,9	2,2 - 21,3	<0,01
НІТ-6	871,3	51,9 - 14617,9	<0,01
NDI	47,5	9,0 - 252,1	<0,01
ВАШ	270,4	26,6 - 2751,8	<0,01
HADS-A	9,6	2,4 - 38,5	<0,01
HADS-D	21,8	5,3 - 90,0	<0,01
SF-12 психологічний компонент	3,6	1,3 - 10,5	0,02
SF-12 фізичний компонент	98,5	11,4 - 862,7	<0,01
ОМГ: евалюативний компонент	83,5	4,7 - 1490,9	<0,01
ОМГ: мотиваційно-афективний компонент	372,7	19,2 - 7243,3	<0,01
ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент	1239,0	48,5 - 31628,8	<0,01

Визначені у роботі показники свідчать, що у пацієнта з кількістю днів ГБ менше 20 ймовірність того, що він має ХМ, у 6,9 разів вища, ніж ймовірність

ХГБН за подібних умов, а 95% ДІ (2,2–21,3) доводить надійність даного висновку.

Обчислене значення оптимальної точки відсікання для НІТ-6 є надзвичайно високим показником, який вказує на сильний зв'язок між високим балом за НІТ-6 ( $\geq 63$ ) і діагнозом ХМ. Отже, результат НІТ-6  $\geq 63$  майже однозначно вказує на мігренозний характер ГБ. Попри високу силу зв'язку, лише НІТ-6 не є достатнім діагностичним методом для постановки остаточного діагнозу цефалгії. Для підтвердження діагнозу необхідно враховувати й інші параметри, такі як анамнестичні фактори, інтенсивність болю (ВАШ), супутні симптоми, тощо.

Результат NDI  $< 16$  дозволяє підтвердити, що пацієнти з менш вираженим впливом болю у шиї на повсякденне життя (низькі показники за NDI) мають значно вищі шанси діагностування ХМ, ніж ХГБН.

При аналізі ВАШ відношення шансів 270,4 вказує на те, що показник балу ВАШ  $\geq 7$  є дуже специфічним маркером на користь ХМ, оскільки подібна інтенсивність болю вкрай рідко зустрічається при ХГБН. Отже, ВАШ  $\geq 7$  є критерієм, який дозволяє з високою точністю припустити, що пацієнт страждає саме на ХМ, а не на ХГБН.

Отримані у дослідженні показники HADS, вказують на те, що ХМ має більш виражений вплив на психологічний стан пацієнтів. ХГБН зазвичай має менш інтенсивний психологічний вплив. Тому, визначені порогові значення HADS-A  $\geq 7$  та HADS-D  $\geq 6$  можуть використовуватися як допоміжний критерій для диференціальної діагностики між ХГБН і ХМ.

Отримані статистичні дані, відносно SF-12, демонструють, що психологічний та фізичний компоненти якості життя є важливими показниками для диференціації між ХМ та ХГБН. Так, відношення шансів психологічного компоненту SF-12  $\geq 38,4$  дозволяє стверджувати, що такі пацієнти мають у 3,6 разів більшу ймовірність наявності ХМ, а не ХГБН. Окрім цього, низькі показники фізичного компонента SF-12 ( $< 38,8$ ) є надзвичайно потужним маркером на користь діагностики ХМ. Вірогідно, це

пов'язано зі значним фізичним впливом ХМ на якість життя пацієнтів, включаючи фізичне виснаження, зниження здатності виконувати повсякденні задачі та виражений фізичний дискомфорт. При ХГБН фізичний компонент якості життя за SF-12 може залишатися, порівняно з ХМ, більш високим, напевно, через відсутність таких симптомів, як нудота, фотофобія або надмірна слабкість, що часто супроводжує як сам мігренозний напад, так і період після нападу.

Значення когнітивно-оцінювального компоненту  $OMG \geq 3$ , що підвищує шанси диференціації між ХГБН та ХМ на користь ХМ в 83,5 разів, є дуже інформативним показником, адже підтверджує, що евалюативний компонент суб'єктивного сприйняття болю пацієнтами має достатню діагностичну цінність для розмежування цих двох станів. Показник відношення шансів 83,5 вказує, що значення оцінювального компоненту  $\geq 3$  є специфічним для пацієнтів із ХМ. Це можна пояснити тим, що пацієнти з ХМ зазвичай мають вираженішу емоційну реакцію на свій ГБ, який до того ж супроводжується додатковими симптомами.

Показник відношення шансів мотиваційно-афективного компоненту  $OMG \geq 8$  свідчить про те, що характеристики емоційного сприйняття пацієнтом свого больового відчуття є немалозначним фактором у диференціації між ХГБН та ХМ. Біль при ХМ часто супроводжується виразними емоційними переживаннями, такими як розпач, тривога, почуття виснаження та страх перед черговим нападом. Пацієнти з ХМ можуть сприймати ГБ як серйозний бар'єр до їхньої щоденної активності, що звісно впливає на емоційний стан. При ХГБН біль зазвичай менш емоційно забарвлений, хоча і є постійним і виснажливим. Однак, пацієнти з ХГБН рідше демонструють глибокі мотиваційно-афективні переживання, ніж хворі на ХМ. Надзвичайно високе відношення шансів свідчить, що мотиваційно-афективний компонент  $\geq 8$  майже виключно характерний для ХМ, і дуже рідко зустрічається при ХГБН.

Значення сенсорно-дискримінативного компоненту  $OMG \geq 23$ , яке підвищує шанси диференціації між ХГБН і ХМ в 1239,0 разів, свідчить про високу специфічність цього компоненту для діагностики ХМ. Такий високий показник відношення шансів підтверджує, що сенсорно-дискримінативний компонент  $OMG \geq 23$  є майже виключною ознакою ХМ. У випадках сумнівної клінічної картини цей компонент може слугувати ключовим показником для розрізнення між ХМ та ХГБН.

Наведені дані підкреслюють важливість детального аналізу суб'єктивного сприйняття болю при діагностиці ХГБ.

### **Висновки до розділу 6**

Знайдено потужні кореляційні зв'язки між результатами опитувальників Мак-Гіла, НІТ-6, HADS та ВАШ, а також між підшкалами опитувальників Мак-Гіла та HADS.

У групі пацієнтів із ХГБН визначено сильні та середньої сили прямі кореляційні зв'язки між результатами опитувальника Мак-Гіла та опитувальника HADS, що свідчить про суттєвий взаємозв'язок між сприйняттям болю та емоційним станом пацієнтів із ХГБН.

У групі пацієнтів із ХМ знайдено зв'язок між віком початку ГБ та наявністю аури, початком ГБ до менархе та обтяженістю сімейного анамнезу за ГБ. Водночас, визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між наявністю аури та обтяженістю сімейного анамнезу, наявністю аури та початком ГБ до менархе, а також початком ГБ до менархе та обтяженістю сімейного анамнезу. До того ж, продемонстровано сильний прямий кореляційний зв'язок між обтяженістю сімейного анамнезу та дискримінативним компонентом опитувальника Мак-Гіла. Показано сильний прямий кореляційний зв'язок між шкалою ВАШ та шкалою НІТ-6 у даній групі пацієнтів ( $r_s=0,72$ ,  $p<0,01$ ), а також сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками HADS-A та HADS-D ( $r_s=0,79$ ,  $p<0,01$ ).

На основі побудови рівняння лінійної регресії визначено, що при повній відсутності болю (ВАШ=0) бал за шкалою НІТ-6=24,96, а кожен додатковий бал за ВАШ підвищує результат за шкалою НІТ-6 в середньому на 5,6 бали. Визначено, що за ВАШ можна пояснити 83,5% мінливості результатів за опитувальником НІТ-6.

Розраховано площі під ROC-кривою для опитувальників, які мали середні (SF-12 психологічний компонент), добрі (HADS-A), дуже добрі (HADS-D, SF-12 фізичний компонент, ОМГ: оцінювальний компонент, SF-12 психологічний компонент) та відмінні (НІТ-6, NDI, ВАШ, ОМГ: мотиваційно-афективний компонент, ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент) характеристики диференційної здатності між ХГБН та ХМ.

Визначено опитувальники з найкращими операційними характеристиками: НІТ-6 (Se=96,67%; Sp=96,77%; AUC=0,990; p<0,01); ОМГ: мотиваційно-афективний компонент (Se=100%; Sp=87,1%; AUC=0,990; p<0,01); ВАШ (Se=90%; Sp=96,77%; AUC=0,981; p<0,01); та ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент (Se=96,67%; Sp=100%; AUC=0,971; p<0,01).

У роботі показано, що шанси діагностувати ХМ підвищуються при показниках ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент  $\geq 23$  - в 1239,0 (95% ДІ 48,5 - 31628,8) разів; при значенні НІТ-6  $\geq 63$  - в 871,3 (95% ДІ 51,9 - 14617,9) разів; при ОМГ: мотиваційно-афективний компонент  $\geq 8$  - в 372,7 (95% ДІ 19,2 - 7243,3) разів; при ВАШ  $\geq 7$  - в 270,4 (95% ДІ 26,6 - 2751,8) разів; при ОМГ: оцінювальний компонент  $\geq 3$  - в 83,5 (95% ДІ 4,7 - 1490,9) разів; при NDI  $< 16$  - в 47,5 (95% ДІ 9,0 - 252,1) разів; при SF-12 фізичний компонент  $< 38,8$  - в 98,5 (95% ДІ 11,4 - 862,7) разів; при SF-12 психологічний компонент  $\geq 38,4$  - в 3,6 (95% ДІ 1,3 - 10,5) разів; при HADS-D  $\geq 6$  - в 21,8 (95% ДІ 5,3 - 90,0) разів; при HADS-A  $\geq 7$  - в 9,6 (95% ДІ 2,4 - 38,5) разів; при кількості днів головного болю  $< 20$  у 6,9 (95% ДІ 2,2 - 21,3) разів.

Отримані результати демонструють важливість певних клінічних показників та опитувальників у прогнозуванні діагнозу ХМ у пацієнтів із

головним болем. Простий логістичний регресійний аналіз демонструє, як кожен із цих критеріїв впливає на ймовірність диференціації між ХМ та ХГБН.

## РОЗДІЛ 7

### УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мігрень та ГБН належать до найбільш розповсюджених первинних цефалгічних розладів, поширеність яких охоплює до 80% загальної популяції [1,5].

Фенотипічно мігрень та ГБН суттєво відрізняються між собою. Мігрень зазвичай проявляється інтенсивним, однобічним, пульсуючим болем, що супроводжується типово асоційованими вегетативними симптомами, такими як нудота, блювота, підвищена чутливість до світла (фотофобія) та звуків (фонофобія) [6,7]. У свою чергу, ГБН характеризується болем помірної або слабкої інтенсивності, тупого, стискаючого характеру, зазвичай без супутніх вегетативних симптомів [10,11].

Епідеміологічні дослідження показують, що на ХМ страждає приблизно 1-2% усього населення, причому деякі дослідження повідомляють, що рівень поширеності варіює від 0,9% до 5,1%, залежно від використовуваних діагностичних критеріїв [5,12,63]. За оцінками, 2,5-3,1% осіб із епізодичною мігренню щороку переходять у хронічну мігрень [76].

ХГБН вражає приблизно від 0,5% до 4,8% населення світу, з варіаціями в різних регіонах і культурах [11, 127]. Хронічний варіант ГБН менш поширений, ніж епізодичний ГБН, з поширеністю протягом однорічного періоду приблизно 2,2% у загальній популяції [128]. Так, наприклад, у дослідженні, проведеному в Німеччині, виявлено, що поширеність ХГБН становить 0,5% серед населення віком 18-65 років [63].

Чітких епідеміологічних даних щодо поширеності ХМ та ХГБН на території України немає, що є стимулом для проведення таких досліджень у майбутньому. До того ж, існує потреба в більш комплексних епідеміологічних дослідженнях, які б використовували чіткі діагностичні критерії, для кращого розуміння глобального тягаря ХМ та ХГБН. Також, майбутні дослідження

повинні бути зосереджені на виявленні осіб із високим ризиком розвитку хронічного первинного ГБ, з метою розробки ефективних стратегій для запобігання прогресуванню епізодичної цефалгії у хронічну.

Мігрень частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. Ця невідповідність стає більш вираженою після статевого дозрівання та зберігається протягом репродуктивних років, при цьому рівень поширеності у жінок досягає 32,9% порівняно з 13,0% у чоловіків [129-131]. Захворюваність на мігрень зростає з більшою швидкістю у жінок, досягаючи піку приблизно у віці 35-50 років [130,132]. Жінки, як правило, відчувають і описують сильніші та триваліші напади мігрені, ніж чоловіки. До того ж, особи жіночої статі повідомляють про більшу частоту супутніх симптомів, таких як нудота, світлобоязнь і фонофобія, і мають більшу ймовірність розвитку ХМ [131,133, 134]. Тривалість нападу мігрені у жінок, в середньому, може коливатися від 4 до 36 годин, тоді як у чоловіків напад, зазвичай, триває від 4 до 12 годин [130,131]. До того ж, жінки повідомляють про більшу кількість днів непрацездатності, пов'язаної з ГБ, та довший період відновлення після нападів мігрені [132].

Поширеність епізодичного і хронічного ГБН також вища серед жінок, при цьому поширеність має вищі показники у віковому діапазоні від 12 до 39 років, а потім знижується [63,135]. Вірогідно, рівень освіти впливає на поширеність ХГБН, причому вищі показники поширеності ГБ спостерігаються в осіб із нижчим рівнем освіти [63].

Міжнародною класифікацією розладів головного болю 3 перегляду були прийняті діагностичні критерії, які є ефективними для клінічної класифікації епізодичних головних болів, однак їхня точність значно знижується у випадках хронізації болю [2]. Пацієнти з хронічними формами цефалгій часто страждають від щоденного або майже щоденного ГБ, клінічні прояви яких можуть не мати чітких відмінностей, що ускладнює постановку вірного діагнозу. Описана проблема стає ще більш гострою, коли ХМ та ХГБН співіснують у одного пацієнта. Крім того, у деяких популяційних

дослідженнях, де діагностування ГБ базується саме на його клінічних характеристиках, відсутність чітких меж між цими двома видами ХГБ спричиняло значне спотворення отриманих результатів і їх неправильну інтерпретацію [20,22,25,38]. Отже, незважаючи на встановлені діагностичні критерії, визначені і висвітлені у ICHD-3, ідентифікація типу ГБ може спричинити труднощі. Значна кількість хворих може підпадати під категорію ймовірних діагнозів, критерії яких чітко не визначені у ICHD-3. Так, наприклад, було зазначено, що ймовірні діагнози можуть становити значну частину зареєстрованих випадків ХГБ, так цей показник складає понад 40% від загальної кількості хворих на мігрень та понад 30% від загальної кількості випадків ГБН [63].

ХМ і ХГБН пов'язані зі значним довготривалим впливом на якість життя і соціально-економічний статус людини, а негативні наслідки цих цефалгічних розладів виходять за межі лише фізичних симптомів, часто призводячи до значного психологічного дискомфорту та суттєвих економічних втрат [14, 64,67,71].

Проведені епідеміологічні дослідження виявили, що в регіонах із високим і середнім соціально-демографічним індексом спостерігаються вищі рівні захворюваності на ХМ та ХГБН, що свідчить про вплив соціальних факторів на поширеність ХМ та ХГБН [12,63].

ХГБН та ХМ часто супроводжуються психіатричними коморбідними станами, такими як тривожні розлади та депресія, які можуть посилити тяжкість головного болю [136,137]. Тривога та депресія значно поширеніші в осіб із ХМ та ХГБН, порівняно з тими, хто не має ГБ [13]. Так, дослідження показали, що хворі на ХГБ мають вищий рівень тривоги та депресії, які, в свою чергу, посилюють симптоми ГБ та збільшують загальний тягар захворювання. Тривога та депресія дуже поширені серед людей із ХМ, причому тривога більш міцно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку мігрені, ніж депресія. Фізичні симптоми депресії, такі як втома та поганий сон, більше пов'язані з мігренню, ніж емоційні симптоми [138,139]. Супутня депресія та тривога значно

підвищують відсоток непрацездатності пацієнтів, що страждають на ХМ, ніж будь-який з цих станів окремо [112].

Важливо розуміти, що ХГБ - це не лише медична проблема, але й соціальна, що вимагає уваги та підтримки з боку суспільства і системи охорони здоров'я.

Представлене дослідження було спрямоване на вивчення основних прогностичних чинників, що можуть бути маркерами несприятливого перебігу ХМ та ХГБН та на розроблення удосконаленої моделі прогнозування перебігу ХМ та ХГБН.

Дослідницька робота, представлена у дисертації, була виконана на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету в Дніпрі, Україна. Процес обстеження пацієнтів проходив з 2019 по 2022 рік та відбувався у Комунальному підприємстві «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» у місті Дніпро. Перед залученням до дослідження, усі учасники надавали письмову інформовану згоду на свою участь, проведення процедур дослідження та обробку зібраних даних. Вибір пацієнтів для дослідження проводився згідно з встановленими критеріями включення та виключення.

*Критерії включення до дослідження:*

1. Здатність і бажання пацієнта надати інформовану згоду на участь у дослідженні, а також виконати процедури дослідження.
2. Установлений діагноз «Хронічний головний біль напруги» або «Хронічна мігрень» (згідно Міжнародної класифікації головного болю 3 перегляду, 2018 року).
3. Вік пацієнта від пацієнта 18 – 65 років

*Критерії виключення:*

1. Черепно-мозкова травма в анамнезі.
2. Хірургічне втручання у шийно-черепно-нижньощелепній області в анамнезі.

3. Зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами, анальгетиками в анамнезі.
4. Онкологічні захворювання.
5. Тяжкі декомпенсовані супутні захворювання.
6. Наявність будь-якої іншої неврологічної патології, яка б могла зумовити появу головного болю.
7. Наявність психічних розладів в анамнезі (у тому числі, порушення емоційної сфери, розлади когнітивних функцій).
8. Прийом профілактичної терапії головного болю на момент обстеження.

У процесі планування дослідження було створено його поетапний дизайн, що складався із п'яти етапів. На першому етапі проводився аналіз літературних джерел за обраною тематикою. Другий, третій та четвертий етапи передбачали проведення детальних проспективних клініко-неврологічних і нейропсихологічних обстежень пацієнтів. Заключний, п'ятий, етап включав статистичну обробку отриманих результатів, аналіз даних та ідентифікацію ключових прогностичних факторів, які впливають на перебіг хронічного головного болю, що дозволило розробити прогностичну модель.

Усі дослідження, виконані в межах цієї роботи, отримали схвалення комісії з біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету. Вони проводилися згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини» та «Загальній декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО).

У межах даного дослідження було обстежено 79 осіб, з яких жінки становили 55 осіб (69,6%), а чоловіки — 24 особи (30,4%). Середній вік обстежених хворих становив 39,0 (32,5; 44,0) років, а віковий діапазон знаходився в межах від 22 до 64 років. У структурі дослідження учасники були поділені на три групи: 1 група - пацієнти з ХМ (n=30), 2 група - пацієнти з ХГБН

(n=31) та 3 - контрольна група (n=18). У групі пацієнтів на ХМ було виділено дві підгрупи: ХМ без аури (n=16) та ХМ з аурою (n=14). Діагнози ХГБ були підтверджені згідно критеріям ICHD-3. Контрольні групи вважалися прийнятними, якщо вони не повідомляли про 15 або більше епізодів головного болю за попередній рік, і не відповідали жодному з критеріїв виключення, перерахованих вище.

В аналізі віково-статевої структури учасників дослідження були виявлені особливості, характерні для первинних хронічних цефалгій, що вивчалися у роботі, а саме – переважання жіночої статі у віковому діапазоні 22 – 64 роки, де було зафіксовано 29 жінок, що становить 96,7% від загальної кількості хворих у групі ХМ; у групі ХГБН суттєвої різниці за статтю не було, було обстежено 15 жінок, що становить 48,4 % та 16 чоловіків, 51,6% відповідно.

Середній вік дебюту головного болю у пацієнтів із ХМ склав 15,0 (12,0; 21,0) років, тоді як у групі пацієнтів із ХГБН цей показник становив 32,0 (27,5; 36,5) роки. Отримані дані виявили статистично значущу відмінність між групами, стосовно віку початку ГБ ( $p < 0,01$ ). За даними інших дослідників, дебют головного болю у хворих на ХМ зазвичай фіксується в діапазоні від пізнього підліткового віку до 23 років [140], що співпадає з отриманими у дослідженні даними. Деякі роботи показують, що середній вік початку саме хронічного типу мігрені становить, приблизно, 35 років [140]. Роботи ж, у яких вивчали ХГБН [33,34] свідчать про те, що даний тип ГБ зазвичай починається пізніше ніж мігрень, часто на четвертому, п'ятому або шостому десятиліттях життя. Типовий вік виникнення ГБН становить 39 років або дещо менше, із середнім показником 25 років [24, 33, 141]. Мігрень із аурою, як правило, має більш ранній початок, порівняно з мігренню без аури. Ця різниця у віці спостерігається серед обох статей, при цьому мігрень з аурою досягає піку в більш ранньому віці.

Серед обстежених пацієнтів, вищу освіту мали 56 осіб, що склало 70,9%, але значущих відмінностей між групами за цим параметром не визначено. У

одному перехресному дослідженні [142] було виявлено, що підвищений ризик розвитку мігрені суттєво пов'язаний із низьким рівнем освіти, виходом на пенсію, безробіттям та курінням. Інші дослідження показують, що низький соціально-економічний статус є фактором ризику для ХГБ, причому особи з нижчим соціально-економічним статусом мають більшу поширеність і частоту головних болів порівняно з особами з вищим соціально-економічним статусом [142-144].

Виявлено, що у пацієнтів із ХМ з аурою частіше спостерігався обтяжений сімейний анамнез та ранній початок ГБ, ніж у пацієнтів із ХМ без аури ( $p < 0,01$ ). Це підтверджує дані про те, що при обтяженому сімейному анамнезі мігрені фіксується більш ранній початок мігренозного ГБ [73,89].

У дослідженні були визначені статистично значущі ( $p < 0,01$ ) відмінності між показниками інтенсивності болі у всіх досліджуваних групах. Серед пацієнтів групи ХМ у 90% хворих відмічався виражений ГБ (8-10 балів за ВАШ), у групі ХГБН цей показник склав 3,2%; у контрольній групі – 0 %. Численні дослідження свідчать про те, що ХМ, як правило, дійсно пов'язана з більш сильним і гострим болем, порівняно з ХГБН, який описується як менш інтенсивний [20,92,145,146]. У обсерваційному дослідженні, де вивчався ХГБН [147] було визначено, що пацієнти з ХГБН відчують ГБ від середньої до високої інтенсивності, разом із значною тривалістю та частотою епізодів ГБ, що обумовлено низкою факторів, пов'язаних зі способом життя, зокрема стресом. Однак, інші дослідження вказують, що неможливо відрізнити ХМ і ХГБН виключно на основі інтенсивності болю, оскільки обидва захворювання досить часто мають однакові рівні інтенсивності болю [63, 145,148].

При аналізі якісних характеристик болю у пацієнтів дослідження було визначено, що у групі хворих на ХМ статистично значуще відрізнялися показники сенсорно-дискримінативного, мотиваційно-афективного та оцінювального компонентів болю ( $p < 0,01$ ). Опитувальник болю Мак-Гілла, за даними багатьох робіт, є цінним інструментом для оцінки сенсорних і афективних якостей болю у пацієнтів з ХГБН та ХМ, надаючи інформацію про

якісні особливості болю та його кореляцію з емоційним станом [149-151]. Різняться описові характеристики ГБ пацієнтами, так, наприклад, у обсерваційному дослідженні ХМ пацієнти описували характер свого ГБ як пульсуючий (67%), ниючий (14%), колючий (10%) і давлячий (9%), в той час як ХГБН пацієнти зазвичай характеризують як «стискаючий», «напружений», «давлячий» [147,152,153].

У дослідженні не виявлено суттєвої відмінності між інтенсивністю ГБ у пацієнтів на ХМ з аурою та без аури, але встановлено статистично значуще вищі показники медіани за шкалами всіх якісних характеристик болю пацієнтів із ХМ з аурою, у порівнянні з пацієнтами з ХМ без аури за ОМГ ( $p < 0,05$ ). Серед проаналізованих робіт, було виявлено, що мігрень із аурою та мігрень без аури мають різні больові характеристики, при цьому мігрень з аурою частіше пов'язана з однобічним ГБ і світлобоязню, тоді як мігрень без аури частіше пов'язана з нудотою та більшою тривалістю ГБ [29-31].

У пацієнтів із ХМ медіана кількості днів із ГБ становила 18,0 днів на місяць (17,0; 18,0), тоді як у групі з ХГБН цей показник досягав 21,0 дня на місяць (19,0; 23,0). Різниця у кількості днів головного болю між усіма групами була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Попри те, що частота ГБ була більшою у пацієнтів із ХГБН, медіанний показник за опитувальником НІТ-6 виявився найвищим у групі з ХМ і найнижчим у контрольній групі. Ця відмінність між групами також була статистично значущою ( $p < 0,05$ ). Так, виявлено, що пацієнти з ХМ демонструють вищу суб'єктивну оцінку впливу болю на якість повсякденного життя (за шкалою НІТ-6), навіть якщо кількість днів ГБ на місяць є меншою, ніж у пацієнтів із ХГБН, що доводить більш виражений негативний вплив ХМ на якість життя, незалежно від частоти нападів. Вищі значення за НІТ-6 у пацієнтів із ХМ, порівняно з групою ХГБН, підкреслюють необхідність оцінювати не тільки частоту ГБ, але й суб'єктивне сприйняття його впливу на емоційний, фізичний і соціальний стан пацієнтів. Доведено, що пацієнти з частою епізодичною мігренню та ХМ мають однакові ступені інвалідації та симптоми, пов'язані з сенсibiliзацією [154]. При хронізації

цефалгій кількість днів із ГБ не впливають на якість життя пацієнтів [14,18,155, 156]. Однак, деякі з проаналізованих робіт все ж таки вказують, що вплив ХМ на якість життя позитивно корелює з кількістю днів ГБ, при цьому більш часті головні болі призводять до більшої інвалідизації, нижчої якості життя та більшого економічного тягаря [15-17]. Так, було підраховано кореляції в підгрупі пацієнтів з ХМ без аури, і виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок середньої сили між кількістю днів головного болю та результатами опитувальника SF-12 (фізичний компонент) –  $r_s = 0,55$  (0,08-0,82),  $p=0,027$ . Визначений коефіцієнт кореляції вказує на позитивний зв'язок, тобто зі збільшенням кількості днів ГБ спостерігається тенденція до зниження фізичного компонента якості життя.

Показники якості життя за опитувальником SF-12 статистично значуще відрізнялися у всіх досліджуваних групах пацієнтів ( $p<0,01$ ). Середнє значення результату фізичного компонента SF-12 було найнижчим у пацієнтів з ХМ, в той час як медіана показників психологічного компоненту SF-12 мала найнижчий показник у групі пацієнтів на ХГБН. Статистично значущих відмінностей між показниками якості життя у пацієнтів з ХМ і ХГБН виявлено не було, проте пацієнти обох груп значуще відрізнялись від пацієнтів контрольної групи ( $p<0,01$ ), що свідчить про суттєво нижчі показники якості життя у пацієнтів на хронічні первинні цефалгії. Дослідження показують, що SF-12 є цінним для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у пацієнтів із ХМ та ХГБН, причому в цих групах спостерігаються нижчі показники фізичного та психічного компонентів порівняно з тими, хто не має ГБ [157,158].

У роботі визначено суттєві відмінності між показниками обмеження життєдіяльності через біль у шиї між пацієнтами з ХГБН та двома іншими групами ( $p<0,01$ ). Деталізуючи, у 83,9% хворих групи ХГБН спостерігалось значне обмеження життєдіяльності через біль у шиї, до прикладу, у групі пацієнтів з ХМ цей показник становив 30%, що майже дорівнювало відсотку осіб у контрольній групі (27,8%). Роботи, які вивчали значення обмеження

життєдіяльності через біль у шиї у пацієнтів з ХГБ, дійшли висновку, що цей показник є значущим фактором у пацієнтів із ХГБН, і впливає на частоту головного болю, інтенсивність та ступінь інвалідизації, пов'язаної із ГБ [88,145,146, 159,160].

При дослідженні рівня тривоги у пацієнтів, визначено статистично значущі відмінності. Зокрема, у 43,3% хворих на ХМ фіксувалася клінічно виражена тривога, а у 36,7% - субклінічна тривога. Для порівняння, відсоток пацієнтів з клінічно вираженою тривогою у групі хворих з ХГБН становив 6,5%, однак відсоток субклінічної тривоги склав 35,5%. Більшість досліджень [162-164] показують, що пацієнти з ХМ мають вищий рівень тривоги, порівняно з пацієнтами з ХГБН, тоді як інші дослідження [165] вказують на відсутність суттєвої різниці в рівнях тривоги між даними групами, але при порівнянні пацієнтів з хронічними первинними цефалгіями з контрольними групами, у всіх проаналізованих роботах відзначається статистично значуще вищі показники рівня тривоги у пацієнтів з ХГБ [137,166]. Цікаву думку висловили у одному обсерваційному дослідженні пацієнтів з ХГБ про те, що саме тривога, але не депресія, пов'язана з тривалістю процесу хронізації у пацієнтів із хронічним щоденним ГБ [113]. Загалом, хоча як ХМ, так і ХГБН пов'язані з тривогою, рівні та вплив тривоги, як правило, вищі у пацієнтів із ХМ.

У більшості пацієнтів, залучених до дослідження, ознаки депресії за шкалою HADS-D були відсутні. Водночас, у половини пацієнтів із ХМ було виявлено субклінічну або клінічну депресію, що суттєво відрізняє їх від інших груп ( $p < 0,05$ ). Дослідження показують, що рівень депресії, як правило, вищий у пацієнтів із ХМ порівняно з пацієнтами з ХГБН. Цей висновок підтверджується кількома дослідженнями, які вивчали психологічні симптоми, пов'язані з цими розладами ГБ [82,166-168].

Отже, і ХМ, і ХГБН пов'язані з психіатричними супутніми захворюваннями, включаючи депресію та тривогу, але тягар цих симптомів, як правило, вищий у пацієнтів з мігренню [169,170]. Показники депресії, як

правило, вищі у пацієнтів із мігренню порівняно зі здоровими контрольними групами, тоді як показники тривоги більш виражені у пацієнтів з ХГБН [167]. Тип головного болю впливає на тяжкість депресії, при цьому пацієнти з мігренню часто відчують більш серйозні симптоми депресії, порівняно з пацієнтами з ГБН [171].

При дослідженні різниці симптомів тривоги та депресії у пацієнтів з ХМ в залежності від наявності аури, не було виявлено статистично значущих відмінностей, ані при порівнянні кількісних показників, ані при порівнянні структури вираженості симптомів. ХМ пов'язана з підвищеним рівнем тривоги та депресії, що значно впливає на якість життя, а наявність аури суттєво не змінює цей зв'язок, оскільки як у пацієнтів з аурою, так і у пацієнтів без аури спостерігаються схожі тенденції психологічних симптомів, що було підтверджено у проведеному дослідженні та роботах інших авторів [172,173].

Майже всі люди, які страждають на мігрень та ГБН, мають ідентифіковані тригери ГБ, причому поширеним є поєднання ендогенних і екзогенних факторів [114,174, 175]. Виявлення тригерів ХГБ необхідно для ефективного контролю головного болю. Хоча тригери можуть бути дуже індивідуальними, загальні фактори, такі як стрес, сон і дієта, відіграють значну роль [115, 176, 177]. Персоналізована ідентифікація тригерів та модифікація способу життя є ключовими стратегіями для зменшення частоти та тяжкості ГБ. У пацієнтів із первинним ХГБ стрес і порушення сну часто визначаються як ключові тригери. Однак характер та вплив цих тригерів суттєво варіюються залежно від використаного методу оцінювання [115].

При аналізі тригерів у пацієнтів дослідження, виявлено наступні закономірності. У пацієнтів із ХМ головний біль статистично частіше провокували такі фактори, як певна їжа, голод і застосування КОК ( $p < 0,05$ ). Зміна погодних умов частіше провокувала ГБ у пацієнтів із контрольної групи та групи з ХГБН (~45% випадків) порівняно з пацієнтами з ХМ (10% випадків). Різниця між пацієнтами з ХМ та ХГБН за цим показником виявилася статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Емоційний стрес частіше провокував ГБ у

пацієнтів контрольної групи та з ХГБН (~90% випадків), ніж у пацієнтів з ХМ (23% випадків), що також підтверджено статистично значущою відмінністю ( $p < 0,01$ ). У групі ХГБН всі пацієнти (100,0%) обрали емоційний стрес тригером ГБ. Яскраве світло та різкі запахи провокували ГБ лише у пацієнтів з ХМ, відмінність з іншими групами була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Гучний шум провокував ГБ частіше у пацієнтів з ХМ та ХБГН, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Надмірна фізична активність провокувала ГБ лише у пацієнтів із ХБГН (22,6 %). Гіподинамія та порушення режиму сну частіше провокували ГБ у пацієнтів з ХБГН (90,3% та 80,6% відповідно) та контрольної групи (27,8% та 50,0% відповідно), відмінність між пацієнтами з ХМ та ХБГН за даним параметром була статистично значущою ( $p < 0,01$ ). Сексуальна активність визначалася тригером ГБ тільки у пацієнтів із ХМ (13,3%), проте статистично значущих відмінностей між групами за даним параметром не було виявлено. У 20,7 % випадків застосування КОК стало тригером мігрени у пацієток із ХМ, причому цей тригер викликав виключно мігрень із аурую (46,1 % випадків). Менструальний період також був визначений як тригер ГБ лише в групі пацієнтів із ХМ: у 31 % випадків жінки вказували саме на цей провокуючий фактор. При порівнянні частоти провокуючих факторів ГБ у пацієнтів із ХМ, в залежності від наявності аури, не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами.

У роботі не виявлено статистично значущих відмінностей між групами при порівнянні частот різних коморбідних станів. У переважній більшості випадків, окрім патології ШКТ, частота виявлення коморбідних станів була вищою у пацієнтів з ХМ без аури. У пацієнтів із ХМ з аурую значно частіше (57,1%) виявляли патології ШКТ порівняно з пацієнтами з ХМ без аури (6,2%), що визначено як статистично значуща різниця ( $p < 0,01$ ). Численні дослідження виявили значний зв'язок між мігренню та різними розладами ШКТ [178-180]. Так, мігрень часто асоціюється з розладами ШКТ, такими як синдром подразненого кишечника, диспепсія, гастропарез та інфекція *Helicobacter*

рулогі [178-181]. Ці стани більш поширені серед осіб із мігренню та ГБН порівняно з населенням уцілому [181].

Було помічено, що патологія ШКТ, як коморбідний стан, позитивно корелювала з початком ГБ до менархе у жінок із групи ХМ ( $r=0,37$ ), і з наявністю такого триггеру ГБ як «голод» ( $r=0,31$ ). Кореляція наявності патології ШКТ у осіб із ХМ з початком ГБ до менархе може вказувати на роль гормональних змін у патогенезі мігренозного ГБ, зокрема тих, що впливають на регуляцію ШКТ. А кореляція з тригером «голод» свідчить про можливий зв'язок між метаболічними змінами, що також можуть бути пов'язаним із ШКТ. Описані зв'язки можуть стати предметом більш глибокого дослідження, щоб з'ясувати, чи можуть зміни ШКТ впливати на чутливість до тригерів ГБ або модифікувати патогенез первинних хронічних цефалгій.

У пацієнтів з ХГБН доволі часто реєструвався хронічний біль у нижній частині спини (45,16%), як супутній стан ГБ. Дослідження показують, що хворі з ХГБН частіше відчують хронічний біль у попереку, ніж особи без ГБ [182-184]. Ймовірність частого болю у нижній частині спини значно вища в осіб із ХГБ порівняно з тими, хто не має ГБ [185].

У дослідженні були виявлено переважно сильні прямі кореляційні зв'язки між результатами опитувальників Мак-Гіла, НІТ-6, HADS та ВАШ. Зокрема, кореляція у загальній вибірці між сенсорно-дискримінативним та афективним компонентами ОМГ становила  $r_s=0,90$ , між дискримінативним та оцінювальним -  $r_s=0,89$ , між мотиваційно-афективним та евалюативним -  $r_s=0,91$ . Тісний зв'язок між сенсорно-дискримінативними та афективними компонентами ОМГ може вказувати на те, що пацієнти, які інтенсивніше відчують сенсорні аспекти болю (наприклад, інтенсивність, локалізацію), одночасно сильніше переживають його емоційний компонент. Зв'язок між дискримінативним та оцінювальним компонентами свідчить про те, що когнітивна здатність розрізняти або оцінювати біль сильно впливає на загальне сприйняття та характер оцінки больових відчуттів. Загалом, ці дані вказують на системну взаємозалежність між різними компонентами болю, що

підкреслює комплексність його сприйняття. Це може бути корисним для розробки мультимодальних підходів до оцінки та лікування болю, які враховують як емоційні, так і сенсорні аспекти.

Цікаво, що дискримінативний та афективний компоненти ОМГ мали сильнішу кореляцію з HADS-D ( $r_s=0,84$ ,  $r_s=0,87$ ,  $r_s=0,82$ ), ніж з HADS-A ( $r_s=0,64$ ,  $r_s=0,69$ ,  $r_s=0,71$ ), що говорить про глибший вплив депресивних симптомів на сприйняття болю. Пацієнти з депресією можуть бути більш чутливими до інтенсивності болю та його емоційного впливу, що посилює взаємозв'язок між цими компонентами. Хоча тривога також впливає на сприйняття болю, її вплив може бути менш інтегрованим з афективними та когнітивними аспектами болю, порівняно з депресією.

У групі пацієнтів із ХГБН виявлено прямі кореляції високої та середньої сили між показниками ОМГ і шкали HADS, що вказує на тісний зв'язок між сприйняттям болю та емоційним станом у цих пацієнтів. Зокрема, між дискримінативним та афективним компонентами ОМГ ( $r_s = 0,70$ ,  $p<0,01$ ), між афективним та оцінювальним ( $r_s = 0,74$ ,  $p<0,01$ ), між дискримінативним та оцінювальним ( $r_s = 0,65$ ,  $p<0,01$ ); між дискримінативним компонентом ОМГ та HADS-A ( $r_s = 0,72$ ,  $p<0,01$ ), між афективним компонентом ОМГ та HADS-D ( $r_s = 0,75$ ,  $p<0,01$ ), між оцінювальним компонентом ОМГ та HADS-A ( $r_s = 0,81$ ,  $p<0,01$ ); між HADS-A та HADS-D ( $r_s = 0,65$ ,  $p<0,01$ ). Дослідження показали, що існує сильна кореляція між ОМГ і HADS, яка вказує на те, що інтенсивність болю та психологічний стрес взаємопов'язані [186]. Та слід зазначити, що ці роботи оцінювали зв'язок опитувальників серед пацієнтів із хронічним болем, а не лише серед осіб, що страждають на ХГБ.

У групі пацієнтів із ХМ була визначена низка високих кореляцій, зокрема сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r_s = -0,80$ ,  $p<0,01$ ) віку початку ГБ з наявністю аури, сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r_s = -0,86$ ,  $p<0,01$ ) віку початку ГБ з початком ГБ до менархе, сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r_s = -0,76$ ,  $p<0,01$ ) віку початку ГБ з обтяженістю сімейного анамнезу, сильні прямі кореляційні зв'язки між наявністю аури,

обтяженістю сімейного анамнезу ( $r_s = 0,80, p < 0,01$ ) та початком ГБ до менархе ( $r_s = 0,93, p < 0,01$ ), сильний прямий кореляційний зв'язок між обтяженістю сімейного анамнезу та сенсорно-дискримінаційним компонентом ОМГ ( $r_s = 0,93, p < 0,01$ ), а також сильний кореляційний зв'язок між HADS-A та HADS-D ( $r_s = 0,79, p < 0,01$ ). Ці дані підтверджують тісний зв'язок між генетичними, гормональними і нейропсихологічними аспектами мігрені.

Отже, отримані дані та виявлені кореляції підтверджують значущі взаємозв'язки між клініко-анамнестичними та нейропсихологічними факторами у пацієнтів із ХГБН та ХМ. Загалом, ці дані доводять необхідність інтегративного підходу до діагностики та лікування ХГБ.

При аналізі даних дослідження виявлено пряму залежність між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ та балом за НІТ-6, яка підтверджує, що при повній відсутності болю (ВАШ=0) бал за шкалою НІТ-6=24,96, а кожен додатковий бал за ВАШ підвищує результат за шкалою НІТ-6 в середньому на 5,6 бали. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,835$  (95% ДІ 0,77-0,90) означає, що за ВАШ можна пояснити 83,5% мінливості результатів за опитувальником НІТ-6. Отримані результати доводять тісний зв'язок між інтенсивністю болю та його впливом на повсякденну активність і якість життя пацієнтів.

Отже, можемо стверджувати, що ХГБ значно впливає на повсякденну активність і якість життя, причому інтенсивність болю є ключовим фактором, підкріплюючи даний висновок іншими науковими працями [90,187,188].

У дослідженні було встановлено, що площі під ROC-кривою для усіх досліджених опитувальників досягли статистично значущого рівня ( $p < 0,05$ ), а отже це доводить їх хорошу прогностичну цінність для диференціації ХМ та ХГБН. Найкращі показники (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мали: НІТ-6 (Se=96,67%; Sp=96,77%; AUC=0,990;  $p < 0,01$ ); ОМГ: мотиваційно-афективний компонент (Se=100%; Sp=87,1%; AUC=0,990;  $p < 0,01$ ); ВАШ (Se=90%; Sp=96,77%; AUC=0,981;  $p < 0,01$ ); та ОМГ: сенсорно-дискримінаційний компонент (Se=96,67%; Sp=100%; AUC=0,971;  $p < 0,01$ ).

При значенні показника ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент  $\geq 23$  підвищуються шанси диференціації між ХГБН та ХМ на користь ХМ в 1239,0 (95% ДІ 48,5 - 31628,8) разів; при значенні НІТ-6  $\geq 63$  - в 871,3 (95% ДІ 51,9 - 14617,9) разів; при ОМГ: мотиваційно-афективний компонент  $\geq 8$  - в 372,7 (95% ДІ 19,2 - 7243,3) разів; при ВАШ  $\geq 7$  - в 270,4 (95% ДІ 26,6 - 2751,8) разів; при SF-12 фізичний компонент  $< 38,8$  - в 98,5 (95% ДІ 11,4 - 862,7) разів; при ОМГ: оцінювальний компонент  $\geq 3$  - в 83,5 (95% ДІ 4,7 - 1490,9) разів; при NDI  $< 16$  - в 47,5 (95% ДІ 9,0 - 252,1) разів; при HADS-D  $\geq 6$  - в 21,8 (95% ДІ 5,3 - 90,0) разів; при HADS-A  $\geq 7$  - в 9,6 (95% ДІ 2,4 - 38,5) разів; при SF-12 психологічний компонент  $\geq 38,4$  - в 3,6 (95% ДІ 1,3 - 10,5) разів; при кількості днів головного болю  $< 20$  - у 6,9 (95% ДІ 2,2 - 21,3) разів.

На основі отриманих у дослідженні даних сформовано удосконалений алгоритм диференційної діагностики між ХМ та ХГБН з урахуванням клініко-анамнестичних та нейропсихологічних характеристик ГБ (рис.7.1)

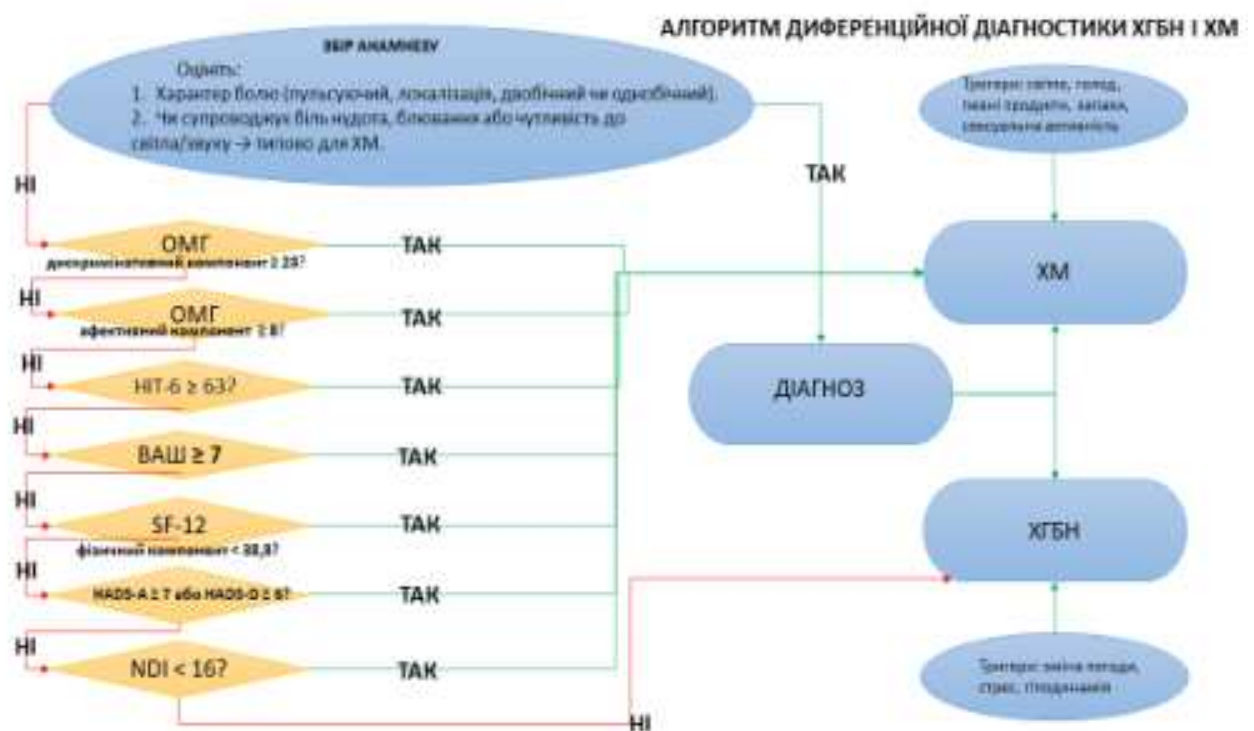


Рис. 7.1 Алгоритм диференційної діагностики між ХМ та ХГБН

Узагальнюючі отримані дані, можна стверджувати про наявність низки діагностичних критеріїв, які значно підвищують ймовірність діагностики ХМ. Диференціація між ХМ і ХГБН ускладнюється через накладання симптомів і неоднозначні діагностичні критерії, що впливає на точну діагностику [20,189]. Дослідження показують, що психофізичні параметри істотно не відрізняються у хворих із ХМ і ХГБН, що ускладнює клінічну диференціацію, а отже слід шукати інші діагностичні варіанти розрізнення даних станів [145,190]. Ретельна оцінка різних факторів ризику також може допомогти в клінічній диференціації між ХМ та ХГБН [63].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та представлено новий науково-практичний підхід до прогнозування перебігу хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги. Основою запропонованого підходу стали результати комплексних клінічних, клініко-анамнестичних та нейропсихологічних досліджень. Ці результати дали змогу створити прогностичну модель для оцінки перебігу зазначених захворювань.

1. Виявлені закономірності кількісних та якісних характеристик болю, які дозволяють розрізняти типи хронічного первинного головного болю, спираючись на визначенні інтенсивності болю, дискримінаційних, афективних та оцінювальних характеристиках больового синдрому. Зокрема, інтенсивність головного болю була найвищою у пацієнтів із хронічною мігренню. Статистично значущі відмінності були виявлені між медіанами показників ОМГ серед усіх порівнюваних груп ( $p < 0,01$ ). Найвищі показники за усіма шкалами ОМГ спостерігались у пацієнтів із хронічною мігренню, найнижчі — у контрольній групі. Встановлено статистично значуще вищі показники медіани за шкалами всіх компонентів болю у пацієнтів із хронічною мігренню з ауруою, у порівнянні з пацієнтами на хронічну мігрень без аури ( $p < 0,05$ ).
2. У дослідженні доведено, що хронічний головний біль значно знижує якість життя пацієнтів, що стосувалося і фізичного, і психічного показників якості життя. Статистично значущих відмінностей між пацієнтами з хронічною мігренню і хронічним головним болем напруги виявлено не було, проте пацієнти обох груп значуще відрізнялись від пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Було виявлено, що у більшості пацієнтів із хронічним головним болем напруги (26 (83,9%)) спостерігалось значне обмеження життєдіяльності через біль у шиї за даними оцінки NDI. За даним параметром пацієнти з хронічним

- головним болем напруги статистично значуще відрізнялись від порівнюваних груп ( $p < 0,01$ ).
3. Дослідженням підтверджено, що психоемоційні розлади є поширеним проявом у хворих на хронічну мігрень та хронічний головний біль напруги. Зокрема, у 13 (42%) пацієнтів з хронічним головним болем напруги та у 24 (80%) хворих на хронічну мігрень визначена субклінічна та клінічна тривога, що статистично значуще відрізнялося від показників контрольної групи. Вираженість симптомів депресії була статистично вищою у групі пацієнтів із хронічною мігренню ( $p < 0,05$ ), де показник хворих із субклінічною та клінічною депресією склав 15 (50%) осіб. Виявлено, що наявність аури не впливала на рівень тривоги та депресії у пацієнтів із хронічною мігренню. Так, попри вищі медіани показників за шкалами HADS-A і HADS-D у групі пацієнтів із хронічною мігренню з аурою, статистично значущих відмінностей між групами в залежності від наявності аури не було виявлено, ані при порівнянні кількісних показників, ані при порівнянні структури вираженості симптомів тривоги та депресії.
  4. Показано, що при хронізації мігрені та головного болю напруги зберігається актуальність визначення тригерів головного болю, які провокують біль. Найбільш поширені тригери головного болю, такі як стрес, порушення сну та споживання алкоголю, є однаковими для пацієнтів із хронічною мігренню і хронічним головним болем напруги. Світло (60,0%), голод (43,3%), певні продукти (26,7%), різкі запахи (16,7%) та сексуальна активність (13,3%) виявилися специфічними тригерами для пацієнтів із хронічною мігренню. Стрес (100,0%), гіподинамія (90,3%), порушення режиму сну (80,6%) і надмірна фізична активність (22,6%) частіше викликали хронічний головний біль напруги.
  5. Знайдено потужні кореляційні зв'язки між результатами опитувальників Мак-Гілла, НІТ-6, HADS та ВАШ, а також між підшкалами опитувальників Мак-Гілла та HADS.

6. Встановлено, що шанси диференціації між хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги, на користь мігрені, підвищуються при значенні показника ОМГ: сенсорно-дискримінативний компонент  $\geq 23$  - в 1239,0 (95% ДІ 48,5 - 31628,8) разів; при значенні НІТ-6  $\geq 63$  - в 871,3 (95% ДІ 51,9 - 14617,9) разів; при ОМГ: мотиваційно-афективний компонент  $\geq 8$  - в 372,7 (95% ДІ 19,2 - 7243,3) разів; при ВАШ  $\geq 7$  - в 270,4 (95% ДІ 26,6 - 2751,8) разів; при SF-12 фізичний компонент  $< 38,8$  - в 98,5 (95% ДІ 11,4 - 862,7) разів; при ОМГ: оцінювальний компонент  $\geq 3$  - в 83,5 (95% ДІ 4,7 - 1490,9) разів; при NDI  $< 16$  - в 47,5 (95% ДІ 9,0 - 252,1) разів; при HADS-D  $\geq 6$  - в 21,8 (95% ДІ 5,3 - 90,0) разів; при HADS-A  $\geq 7$  - в 9,6 (95% ДІ 2,4 - 38,5) разів; при SF-12 психологічний компонент  $\geq 38,4$  - в 3,6 (95% ДІ 1,3 - 10,5) разів; при кількості днів головного болю  $< 20$  - у 6,9 (95% ДІ 2,2 - 21,3) разів.
7. На основі отриманих у дослідженні результатів, створено удосконалений алгоритм диференційної діагностики між хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам, що страждають на хронічний головний біль доцільно проводити оцінювання, використовуючи НІТ-6, ВАШ, ОМГ, NDI для додаткової діагностики та/або диференціації хронічної мігрені і хронічного головного болю напруги.
2. Пацієнти зі значенням НІТ-6  $\geq 63$  чи ВАШ  $\geq 7$  мають бути першочергово оцінені на наявність хронічної мігрені, оскільки ці показники мають найвищу прогностичну значущість.
3. Використання запропонованої прогностичної моделі та удосконаленого алгоритму діагностики може бути корисним для ранньої диференціації між хронічною мігреннюю і хронічним головним болем напруги у клінічній практиці.
4. Пацієнти з раннім віком початку головного болю ( $\leq 15$  років) повинні проходити ретельне обстеження на наявність мігрені, особливо з аурою, оскільки ранній початок ГБ може впливати на якість їх життя і, в подальшому, підвищувати ризик хронізації мігренозного ГБ. До того ж, необхідно впроваджувати заходи ранньої профілактики ГБ у пацієнтів із раннім віком початку симптомів ГБ для зменшення ризику хронізації.
5. Пацієнти з хронічною мігреннюю та хронічним головним болем напруги повинні проходити регулярний скринінг на симптоми тривоги та депресії, враховуючи високу поширеність цих станів у даній когорті хворих. З цією метою використання шкали HADS може бути зручним та ефективним інструментом.
6. Додати ОМГ до протоколу обстеження пацієнтів із хронічним головним болем. Рекомендується також запровадити регулярне використання ОМГ під час діагностики хронічного головного болю і оцінки ефективності лікування. Для пацієнтів із високими показниками за мотиваційно-афективною підшкалою ОМГ доцільно залучити

когнітивно-поведінкову терапію, з метою зниження впливу болю на емоційний стан пацієнта.

7. Навчити пацієнтів використовувати ВАШ та ОМГ для самостійного моніторингу симптомів головного болю та їх динаміки, що допоможе покращити їхню прихильність до лікування та розуміння власного стану.
8. Створити освітні програми для пацієнтів, з метою їх інформування про взаємозв'язок між психоемоційними розладами та хронічним головним болем. Зокрема, приділяти увагу заходам, спрямованим на профілактику тривоги та депресії у осіб із хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги. Навчити пацієнтів ідентифікувати свої індивідуальні тригери головного болю шляхом ведення щоденника головного болю. Залучати мультидисциплінарну команду, включаючи неврологів, психіатрів та дієтологів, для роботи із хворими на хронічний головний біль.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Levin M. (2022). Classification and Diagnosis of Primary Headache Disorders. *Seminars in neurology*, 42(4), 406–417. <https://doi.org/10.1055/a-1954-3937>
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
3. Bukreieva, Y.V., & Kalbus, O.I. (2024). Chronic headache. Chronic migraine with daily headache (literature review). *Ukrainian Medical Journal*, 4(162)–VII/VIII. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.162.252564>
4. Steiner, T., Stovner, L., Katsarava, Z., Láinez, J., Lampl, C., Lanteri-Minet, M., Rastenyte, D., De La Torre, R., Tassorelli, C., Barré, J., & Andrée, C. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 15, 31 - 31. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>.
5. Stovner, L.J., Hagen, K., Linde, M. *et al.* The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain* 23, 34 (2022). <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
6. Mungoven, T., Henderson, L., & Meylakh, N. (2021). Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Frontiers in Pain Research*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.705276>.
7. Schwedt, T. (2014). Chronic migraine. *BM : British Medical Journal*, 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1416>.
8. Natoli, J., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C., Stovner, L., & Lipton, R. (2010). Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, 30, 599 - 609. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>.
9. Safiri, S., Pourfathi, H., Eagan, A., Mansournia, M., Khodayari, M., Sullman, M., Kaufman, J., Collins, G., Dai, H., Bragazzi, N., & Kolahi, A. (2021). Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000002275>.

10. Ashina, S., Mitsikostas, D., Lee, M., Yamani, N., Wang, S., Messina, R., Ashina, H., Buse, D., Pozo-Rosich, P., Jensen, R., Diener, H., & Lipton, R. (2021). Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>.
11. Yu, S., & Han, X. (2014). Update of Chronic Tension-Type Headache. *Current Pain and Headache Reports*, 19, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0469-5>.
12. Manzoni, G., & Stovner, L. (2010). Epidemiology of headache. *Handbook of clinical neurology*, 97, 3-22. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97001-2](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97001-2).
13. Bukreeieva, Yu., & Kalbus, O. (2024). Tryvozхни ta depresyvни rozlady u patsiientiv na khronichnu mihren ta khronichni holovnyi bil napruhy [Anxiety and depressive disorders in patients with chronic migraine and chronic tension-type headache]. *Suchasna medytsyna, farmatsiya ta psykholohichne zdorovia*, (4), 21–26. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-3>
14. Lanteri-Minet, M., Duru, G., Mudge, M., & Cottrell, S. (2011). Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. *Cephalalgia*, 31, 837 - 850.
15. Irimia, P., Garrido-Cumbrera, M., Santos-Lasaosa, S., Aguirre-Vazquez, M., Correa-Fernández, J., Colomina, I., & Pozo-Rosich, P. (2021). Impact of monthly headache days on anxiety, depression and disability in migraine patients: results from the Spanish Atlas. *Scientific Reports*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87352-2>.
16. Doane, M., Gupta, S., Vo, P., Laflamme, A., & Fang, J. (2019). Associations Between Headache-Free Days and Patient-Reported Outcomes Among Migraine Patients: A Cross-Sectional Analysis of Survey Data in Europe. *Pain and Therapy*, 8, 203 - 216. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0133-1>.
17. Guitera, V., Muñoz, P., Castillo, J., & Pascual, J. (2002). Quality of life in chronic daily headache: A study in a general population. *Neurology*, 58, 1062-1065. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.7.1062>.

18. Ishii, R. (2021). Should chronic migraine be defined by eight or more headache days per month? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61, 983 - 984. <https://doi.org/10.1111/head.14170>.
19. Schytz, H. (2018). Testing the diagnostic criteria of tension-type headache. *Cephalalgia*, 38, 1803 - 1804. <https://doi.org/10.1177/0333102418763156>.
20. Manzoni, G., & Torelli, P. (2009). Chronic migraine and chronic tension-type headache: are they the same or different? *Neurological Sciences*, 30, 81-84. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0078-y>.
21. Bigal, M., & Lipton, R. (2007). The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *The Journal of Headache and Pain*, 8, 263 - 272. <https://doi.org/10.1007/s10194-007-0418-3>.
22. Fernández-de-las-Peñas, C., & Schoenen, J. (2009). Chronic tension-type headache: what is new? *Current Opinion in Neurology*, 22, 254-261. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832973ce>.
23. Fernández-de-las-Peñas, C. (2009). What do we know about chronic tension-type headache? *Discovery medicine*, 8 43, 232-6.
24. Bigal, M., & Lipton, R. (2005). Tension-type headache: Classification and diagnosis. *Current Pain and Headache Reports*, 9, 423-429. <https://doi.org/10.1007/S11916-005-0022-7>.
25. Burch, R. (2019). Migraine and Tension-Type Headache: Diagnosis and Treatment. *The Medical clinics of North America*, 103 2, 215-233. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.003>.
26. Hauser, S. L., & Josephson, S. A. (Eds.). (2016). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* (4th ed.). McGraw-Hill Education.
27. Puledra, F., Silva, E. M., Suwanlaong, K., & Goadsby, P. J. (2023). Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of neurology*, 270(7), 3654-3666. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>

28. Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Burstein, R., Kurth, T., Ayata, C., Charles, A., Ashina, M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., & Dodick, D. W. (2022). Migraine. *Nature reviews. Disease primers*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>
- 29 Viana, M., Sances, G., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Nappi, G., Goadsby, P., & Tassorelli, C. (2016). Variability of the characteristics of a migraine attack within patients. *Cephalalgia*, 36, 825 - 830. <https://doi.org/10.1177/0333102415613612>.
30. Hansen, J., Goadsby, P., & Charles, A. (2015). Reduced efficacy of sumatriptan in migraine with aura vs without aura. *Neurology*, 84, 1880 - 1885. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001535>.
31. Oedegaard, K., Angst, J., Neckelmann, D., & Fasmer, O. (2005). Migraine aura without headache compared to migraine with aura in patients with affective disorders. *The Journal of Headache and Pain*, 6, 378 - 386. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0236-4>.
32. Shah, N., Asuncion, R. M. D., & Hameed, S. (2024). Muscle Contraction Tension Headache. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
33. Whealy, M., & Cutrer, F. (2021). Primary Headache Disorders: Migraine, Tension-Type, and Chronic Daily Headaches. *Mayo Clinic Neurology Board Review*. <https://doi.org/10.1093/med/9780197512166.003.0098>.
34. Dilara Onan, Halime Arıkan, Esme Ekizoğlu, Bahar Taşdelen, Aynur Özge, Paolo Martelletti. The efficacy of physiotherapy approaches in chronic tension-type headache: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2025. 39(1);34-48.
35. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x. PMID: 14979299.
36. Kong, X., Chen, J., Jiang, H., Li, Q., Lv, Y., Huang, Y., Wu, J., Zhang, L., Tang, M., Jiang, X., Chen, L., Chen, M., Zhou, Z., Xiong, L., Liu, J., Zhou, H., Wang, R., Xue, W., Lu, G., & Zhou, J. (2018). Testing of diagnosis criteria of tension-type

headache: A multicenter clinical study. *Cephalalgia*, 38, 1833 - 1840.  
<https://doi.org/10.1177/0333102418759784>.

37. Cigarán-Méndez, M., Pacho-Hernández, J., Tejera-Alonso, Á., Palacios-Fernández, F., Valera-Calero, J., Gómez, C., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2025). Are Clinical, Psychophysical or Psychological Variables Helpful for Discriminating Patients with tension type headache? A diagnostic accuracy study. *Pain medicine*.  
<https://doi.org/10.1093/pm/pnaf009>.

38. Onan, Dilara & Younis, Samaira & Wellsgatnik, William & Farham, Fatemeh & Andruskevicius, Saulius & Abashidze, Ana & Jusupova, Asel & Romanenko, Yuriy & Oxana, Grosu & Moldokulova, Meerimgul & Mursalova, Ulkar & Saidkhodjaeva, Saida & Martelletti, Paolo & Ashina, Sait. (2023). Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 24. 10.1186/s10194-023-01614-0.

39. Vollesen, A., Snoer, A., Beske, R., Guo, S., Hoffmann, J., Jensen, R., & Ashina, M. (2018). Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 75, 1187–1197.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1675>.

40. Iyengar, S., Ossipov, M., & Johnson, K. (2016). The role of CGRP in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831>.

41. Cauchi, M., & Robertson, N. (2016). CGRP and migraine. *Journal of Neurology*, 263, 192 - 194. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-8000-4>.

42. Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic clinics*, 37(4), 651–671.  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>

43. Charles A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 174–182.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)

44. Chan, C., Wei, D. Y., & Goadsby, P. J. (2019). Biochemical Modulation and Pathophysiology of Migraine. *Journal of neuro-ophthalmolog : the official journal*

- of the North American Neuro-Ophthalmology Society, 39(4), 470–479.  
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000875>
45. Russo, A., Silvestro, M., Tedeschi, G., & Tessitore, A. (2017). Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging? *Current neurology and neuroscience reports*, 17(12), 95. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0803-5>
46. Kaag Rasmussen, M., Møllgård, K., Bork, P. A. R., Weikop, P., Esmail, T., Drici, L., Wewer Albrechtsen, N. J., Carlsen, J. F., Huynh, N. P. T., Ghitani, N., Mann, M., Goldman, S. A., Mori, Y., Chesler, A. T., & Nedergaard, M. (2024). Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model. *Science (New York, N.Y.)*, 385(6704), 80–86. <https://doi.org/10.1126/science.adl0544>
47. Talbot, K., Talbot, K., Madden, V., Madden, V., Jones, S., & Moseley, G. (2019). The sensory and affective components of pain: are they differentially modifiable dimensions or inseparable aspects of a unitary experience? A systematic review. *British journal of anaesthesia*. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.033>.
48. Shin, K., Lee, H., & Park, K. (2019). Alterations of individual thalamic nuclei volumes in patients with migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1063-3>.
49. Tu, Y., Fu, Z., Zeng, F., Maleki, N., Lan, L., Li, Z., Park, J., Wilson, G., Gao, Y., Liu, M., Calhoun, V., Liang, F., & Kong, J. (2019). Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine. *Neurology*, 92, e2706 - e2716. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007607>.
50. Rattanawong, W., Rapoport, A., & Srikiatkachorn, A. (2022). Neurobiology of migraine progression. *Neurobiology of Pain*, 12. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100094>.
51. Choquet, H., Yin, J., Jacobson, A., Horton, B., Hoffmann, T., Jorgenson, E., Avins, A., & Pressman, A. (2021). New and sex-specific migraine susceptibility loci identified from a multiethnic genome-wide meta-analysis. *Communications Biology*, 4. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02356-y>.

52. Allais, G., Chiarle, G., Sinigaglia, S., Airola, G., Schiapparelli, P., & Benedetto, C. (2020). Gender-related differences in migraine. *Neurological Sciences*, 41, 429 - 436. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04643-8>.
53. De Boer, I., Van Den Maagdenberg, A., & Terwindt, G. (2019). Advance in genetics of migraine. *Current Opinion in Neurology*, 32, 413 - 421. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000687>.
54. Sutherland, H., Jenkins, B., & Griffiths, L. (2024). Genetics of migraine: complexity, implications, and potential clinical applications. *The Lancet Neurology*, 23, 429-446. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00026-7).
55. Ekusheva, E., Voitenkov, V., & Smirnov, N. (2019). P42-S Neurophysiological Study of the Pathogenesis of the Chronic Tension-type Headache. *Clinical Neurophysiology*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.578>.
56. Bhoi, S., Jha, M., & Chowdhury, D. (2021). Advances in the Understanding of Pathophysiology of TTH and its Management. *Neurology India*, 69 Supplement, S116-S123. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315986>.
57. Ashina S, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):24. doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.
58. Bendtsen, L., & Jensen, R. (2006). Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Current Opinion in Neurology*, 19, 305–309. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000227043.00824.a9>.
59. Ashina, S., Bendtsen, L., & Ashina, M. (2005). Pathophysiology of tension-type headache. *Current Pain and Headache Reports*, 9, 415-422. <https://doi.org/10.1007/S11916-005-0021-8>.
60. Chen, W., Chou, K., Lee, P., Hsiao, F., Niddam, D., Lai, K., Fuh, J., Lin, C., & Wang, S. (2018). Comparison of gray matter volume between migraine and “strict-criteria” tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*, 19. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0834-6>.
61. Planchuelo-Gómez, Á., García-Azorín, D., Guerrero, Á., Rodríguez, M., Aja-Fernández, S., & De Luis-García, R. (2020). Gray Matter Structural Alterations in

Chronic and Episodic Migraine: A Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study. *Pain medicine*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa271>.

62. Fernández-de-las-Peñas, C., Ambite-Quesada, S., Palacios-Ceña, M., Guillem-Mesado, A., Guerrero-Peral, Á., Pareja, J., & Arendt-Nielsen, L. (2019). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. *The Clinical Journal of Pain*, 35, 345–352. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000684>.

63. Schramm, S., Obermann, M., Katsarava, Z., Diener, H., Moebus, S., & Yoon, M. (2013). Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*, 14, 40 - 40. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-40>.

64. Burch, R. C., Buse, D. C., & Lipton, R. B. (2019). Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurologic clinics*, 37(4), 631–649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>

65. Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., & Lipton, R. B. (2012). Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*, 52(10), 1456–1470. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x>

66. Bloudek, L. M., Stokes, M., Buse, D. C., Wilcox, T. K., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Varon, S. F., Blumenfeld, A. M., Katsarava, Z., Pascual, J., Lanteri-Minet, M., Cortelli, P., & Martelletti, P. (2012). Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *The journal of headache and pain*, 13(5), 361–378. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0460-7>

67. Saylor, D., & Steiner, T. (2018). The Global Burden of Headache. *Seminars in Neurology*, 38, 182 - 190. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646946>.

68. Pop, P. H., Gierveld, C. M., Karis, H. A., & Tiedink, H. G. (2002). Epidemiological aspects of headache in a workplace setting and the impact on the

- economic loss. *European journal of neurology*, 9(2), 171–174.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00355.x>
69. Simić, S., Rabi-Žikić, T., Villar, J. R., Calvo-Rolle, J. L., Simić, D., & Simić, S. D. (2020). Impact of Individual Headache Types on the Work and Work Efficiency of Headache Sufferers. *International journal of environmental research and public health*, 17(18), 6918. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186918>
70. Delva, M., & Delva, I. (2021). SOCIO-DEMOGRAPHIC AND COMORBID CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TENSION HEADACHE. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.16>.
71. *Frontiers in Neurology*. (2023). Temporal trends of migraine and tension-type headache burden across the BRICS: implications from the Global Burden of Disease study 2019. *Frontiers in Neurology: Headache and Neurogenic Pain*, 14, Article 1307413. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1307413>
72. D'Amico, D., Sansone, E., Grazi, L., Giovannetti, A. M., Leonardi, M., Schiavolin, S., & Raggi, A. (2018). Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta neurologica Scandinavica*, 138(6), 515–522. <https://doi.org/10.1111/ane.13014>
73. May, A., & Schulte, L. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 12, 455-464. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.93>.
74. Bigal, M., & Lipton, R. (2006). Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x>.
75. Negro, A., D'alonzo, L., & Martelletti, P. (2010). Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Internal and Emergency Medicine*, 5, 13-19. <https://doi.org/10.1007/s11739-010-0457-7>.
76. Xu, J., Kong, F., & Buse, D. (2020). Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of

- observational cohort studies. *Cephalalgia*, 40, 503 - 516. <https://doi.org/10.1177/0333102419883355>.
77. Buse, D., Greisman, J., Baigi, K., & Lipton, R. (2018). Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59. <https://doi.org/10.1111/head.13459>.
78. Houle, T., Butschek, R., Turner, D., Smitherman, T., Rains, J., & Penzien, D. (2012). Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *PAIN®*, 153, 2432-2440. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.014>.
79. Uzuner, T., Yalın, O., Uluduz, D., Ozge, A., & Uzuner, N. (2020). Migraine and cardiovascular risk factors: A clinic-based study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 200. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106375>.
80. Bendtsen, L., & Jensen, R. (2006). Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Current Opinion in Neurology*, 19, 305–309. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000227043.00824.a9>.
81. Hagen, K., Åsberg, A., Stovner, L., Linde, M., Zwart, J., Winsvold, B., & Heuch, I. (2018). Lifestyle factors and risk of migraine and tension-type headache. Follow-up data from the Nord-Trøndelag Health Surveys 1995–1997 and 2006–2008. *Cephalalgia*, 38, 1919 - 1926. <https://doi.org/10.1177/0333102418764888>.
82. Choi, Y., Kim, W., Kim, C., & Lee, M. (1995). A clinical study of chronic headaches: clinical characteristics and depressive trends in migraine & tension-type headaches. *Yonsei medical journal*, 36, 6, 508-14. <https://doi.org/10.3349/YMJ.1995.36.6.508>.
83. Kirchengast, S., & Molnar, A. (2022). The impact of lifestyle factors and chronic stress on frequency and intensity of migraine and tension-type headache among Austrian women. *Human Biology and Public Health*. <https://doi.org/10.52905/hbph2022.1.33>.
84. Bigal, M., & Lipton, R. (2006). Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*, 67, 252 - 257. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225052.35019.f9>.

85. Kaniecki R. G. (2002). Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. *Neurology*, 58(9 Suppl 6), S15–S20. [https://doi.org/10.1212/wnl.58.9\\_suppl\\_6.s15](https://doi.org/10.1212/wnl.58.9_suppl_6.s15)
86. Turner, D. P., Smitherman, T. A., Black, A. K., Penzien, D. B., Porter, J. A. H., Lofland, K. R., & Houle, T. T. (2015). Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain*, 156(7), 1200–1207. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000157>
87. Lipton, R. B., Cady, R. K., Stewart, W. F., Wilks, K., & Hall, C. (2002). Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology*, 58(9 Suppl 6), S27–S31. [https://doi.org/10.1212/wnl.58.9\\_suppl\\_6.s27](https://doi.org/10.1212/wnl.58.9_suppl_6.s27)
88. Liang, Z., Galea, O., Thomas, L., Jull, G., & Treleaven, J. (2019). Cervical musculoskeletal impairments in migraine and tension type headache: A systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal science & practice*, 42, 67-83. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2019.04.007>.
89. Hsu, Y., Liang, C., Lee, J., Chu, H., Lee, M., Tsai, C., Lin, G., Lin, Y., Ho, T., & Yang, F. (2020). Associations between migraine occurrence and the effect of aura, age at onset, family history, and sex: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228284>.
90. Thomas, J., Pavlović, J., Lipton, R., Roth, J., Rathier, L., O’Leary, K., Buse, D., Evans, E., & Bond, D. (2016). Ecological momentary assessment of the relationship between headache pain intensity and pain interference in women with migraine and obesity. *Cephalalgia*, 36, 1228 - 1237. <https://doi.org/10.1177/0333102415625613>.
91. Delgado, D., Lambert, B., Boutris, N., Mcculloch, P., Robbins, A., Moreno, M., & Harris, J. (2018). Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research & Reviews*, 2. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088>.
92. Aicher, B., Peil, H., Peil, B., & Diener, H. (2012). Pain measurement: Visual Analogue Scale (VAS) and Verbal Rating Scale (VRS) in clinical trials with OTC

- analgesics in headache. *Cephalalgia*, 32, 185 - 197. <https://doi.org/10.1177/03331024111430856>.
93. Chaban, O. O., & Khaustova, O. O. (Eds.). (2019). *Practical psychosomatics: Diagnostic scales* (2nd ed., revised and supplemented). Kyiv: Medknyga Publishing House. ISBN 978-966-1597-65-4.
94. Mongini, F., Deregibus, A., Raviola, F., & Mongini, T. (2003). Confirmation of the distinction between chronic migraine and chronic tension-type headache by the McGill Pain Questionnaire. *Headache*, 43(8), 867–877. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03165.x>
95. Auvray, M., Myin, E., & Spence, C. (2010). The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34, 214-223. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.008>.
96. Talbot, K., Talbot, K., Madden, V., Madden, V., Jones, S., & Moseley, G. (2019). The sensory and affective components of pain: are they differentially modifiable dimensions or inseparable aspects of a unitary experience? A systematic review. *British journal of anaesthesia*. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.033>.
97. Rendas-Baum, R., Yang, M., Varon, S., Bloudek, L., Degryse, R., & Kosinski, M. (2014). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0117-0>.
98. Haywood, K., Achana, F., Nichols, V., Pearce, G., Box, B., Muldoon, L., Patel, S., Griffiths, F., Stewart, K., Underwood, M., & Matharu, M. (2021). Measuring health-related quality of life in chronic headache: A comparative evaluation of the Chronic Headache Quality of Life Questionnaire and Headache Impact Test (HIT-6). *Cephalalgia*, 41, 1100 - 1123. <https://doi.org/10.1177/03331024211006045>.
99. Ware, J. Jr., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34(3), 220-233. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>

100. Juang, K., Wang, S., Lin, C., & Fuh, J. (1999). Use of the hospital anxiety and depression scale as screening tool for patients with headache. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed*, 62 11, 749-55.
101. Liang, Z., Thomas, L., Jull, G., & Treleaven, J. (2022). The Neck Disability Index Reflects Allodynia and Headache Disability but Not Cervical Musculoskeletal Dysfunction in Migraine. *Physical therapy*, 102(5), pzac027. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac027>
102. Young, I. A., Dunning, J., Butts, R., Cleland, J. A., & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2019). Psychometric properties of the Numeric Pain Rating Scale and Neck Disability Index in patients with cervicogenic headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 39(1), 44–51. <https://doi.org/10.1177/0333102418772584>
103. Hruzieva, T. C., Liehan, V. M., Ogniev, V. A., Haliienko, L. I., Kriachkova, L. V., & Palamar, B. I. (2020). [Biostatistics]. Vinnytsia: Nova knyha.
104. Eguchi, S., Matsui, S., Huang, S. Y., & Hsiao, C. K. (2013). Statistical analysis of biomarkers for personalized medicine. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2013, 467420. <https://doi.org/10.1155/2013/467420>
105. Lang, T, Secic, M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. American College of Physicians; 2006.
106. Schober, P., & Vetter, T. R. (2021). Logistic regression in medical research. *Anesthesia & Analgesia*, 132(2), 365-366. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005247>
107. Nahm, F. S. (2022). Receiver operating characteristic curve: Overview and practical use for clinicians. *Korean Journal of Anesthesiology*, 75(1), 25-36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>
108. Sachau, J., Kersebaum, D., Hüllemann, P., Adolf, D., Kabelitz, M., Keller, T., Freynhagen, R., Tölle, T., Binder, A., & Baron, R. (2023). The association of self-reported symptoms of central sensitization and sleep disturbances in neuropathic pain. *Pain Reports*, 8. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001098>.

109. Sebastianelli, G., Casillo, F., Abagnale, C., Di Renzo, A., Cioffi, E., Parisi, V., Lorenzo, C., Fazio, F., Petricola, F., Mattia, C., Serrao, M., Schoenen, J., & Coppola, G. (2023). Central sensitization mechanisms in chronic migraine with medication overuse headache: a study of thalamocortical activation and lateral cortical inhibition. *Cephalalgia*, 43. <https://doi.org/10.1177/03331024231202240>.
110. Wiech, K., & Tracey, I. (2013). Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00046>.
111. Tana, C., Raffaelli, B., Souza, M.N.P. *et al.* Health equity, care access and quality in headache – part 1. *J Headache Pain* 25, 12 (2024). <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01712-7>
112. Amulya, C., Harsha, S., Sc, N., & Shastara, P. (2021). Association of anxiety and depression in patients with chronic migraine. *International Journal of Advanced Research in Medicine*. <https://doi.org/10.22271/27069567.2021.v3.i2d.241>.
113. Cerbo, R., Prudenzano, M., Barbanti, P., Savarese, M., Gallai†, V., Albert, A., Nicolodi, M., Canova, S., Bussone, G., D'Amico, D., Libro, G., Grazzi, L., Granella, F., Zanchin, G., Sandrini, G., Verri, A., Nider, G., & Relja, G. (2000). The importance of anxiety and depression as factors in chronicization of primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 1, S45 - S48. <https://doi.org/10.1007/s101940070025>.
114. Jain, D., & Pandey, G. (2022). A Study on Prevalence of Trigger Factors and Associated Disorders in Tension-type Headache. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70 11, 11-12. <https://doi.org/10.5005/japi-11001-0131>.
115. Pellegrino, A., Davis-Martin, R., Houle, T., Turner, D., & Smitherman, T. (2018). Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia*, 38, 1188 - 1198. <https://doi.org/10.1177/0333102417727535>.
116. Dalkara, T., & Kılıç, K. (2013). How Does Fasting Trigger Migraine? A Hypothesis. *Current Pain and Headache Reports*, 17, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0368-1>.

117. Davis-Martin, R., Polk, A., & Smitherman, T. (2017). Alcohol Use as a Comorbidity and Precipitant of Primary Headache: Review and Meta-analysis. *Current Pain and Headache Reports*, 21, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0642-8>.
118. Cathcart, S., Petkov, J., Winefield, A., Lushington, K., & Rolan, P. (2010). Central mechanisms of stress-induced headache. *Cephalalgia*, 30, 285 - 295. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01917.x>.
119. Berry, J., & Drummond, P. (2018). Psychological generators of stress-headaches. *Journal of Behavioral Medicine*, 41, 109-121. <https://doi.org/10.1007/s10865-017-9872-9>.
120. Tanık, N., Saçmacı, H., & Aktürk, T. (2020). The relationship between exposure to hot/cold weather and the clinical features of headaches in patients with migraine and tension-type headaches. *Neurological Research*, 42, 239 - 243. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1723300>.
121. Robberstad, L., Dyb, G., Hagen, K., Stovner, L., Holmen, T., & Zwart, J. (2010). An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents. *Neurology*, 75, 712 - 717. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee244>.
122. Kelman, L. (2007). The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*, 27, 394 - 402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>.
123. Fukui, P., Gonçalves, T., Strabelli, C., Lucchino, N., Matos, F., Santos, J., Zukerman, E., Zukerman-Guendler, V., Mercante, J., Masruha, M., Vieira, D., & Peres, M. (2008). Trigger factors in migraine patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66 3A, 494-9. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2008000400011>.
124. Al-Karagholi, M., Kalatharan, V., Ghanizada, H., Gram, C., Dussor, G., & Ashina, M. (2023). Prolactin in headache and migraine: A systematic review of clinical studies. *Cephalalgia*, 43. <https://doi.org/10.1177/03331024221136286>.

125. Watanabe, M., Kopruszinski, C., Moutal, A., Ikegami, D., Khanna, R., Chen, Y., Ross, S., Mackenzie, K., Stratton, J., Dodick, D., Navratilova, E., & Porreca, F. (2022). Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine. *Brain: a journal of neurology*. <https://doi.org/10.1093/brain/awac104>.
126. Togha, M., Nematgorgani, S., Ghorbani, Z., Rafiee, P., & Haghghi, S. (2023). Increased serum prolactin level may indicate more migraine attack frequency. *Brain and Behavior*, 13. <https://doi.org/10.1002/brb3.3063>.
127. Sabah, Z., Aziz, S., Narapureddy, B., Alasiri, H., Asiri, H., Asiri, A., Alsulami, A., Hassan, N., Asif, S., & Alsyd, S. (2022). Clinical-Epidemiology of Tension-Type Headache among the Medical and Dental Undergraduates of King Khalid University, Abha, Saudi Arabia. *Journal of Personalized Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3390/jpm12122064>.
128. Crystal, S., & Robbins, M. (2010). Epidemiology of Tension-type Headache. *Current Pain and Headache Reports*, 14, 449-454. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0146-2>
129. Vetvik, K., & MacGregor, E. (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*, 16, 76-87.
130. Tonini, M. (2018). Gender differences in migraine. *Neurological Sciences*, 39, 77-78. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3378-2>
131. Bolay, H., Ozge, A., Saginc, P., Orekici, G., Uludüz, D., Yalın, O., Siva, A., Bicakci, S., Karakurum, B., & Öztürk, M. (2015). Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. *Cephalalgia*, 35, 792 - 800. <https://doi.org/10.1177/0333102414559735>.
132. Al-Hassany, L., Haas, J., Piccininni, M., Kurth, T., Van Den Brink, A., & Rohmann, J. (2020). Giving Researchers a Headache – Sex and Gender Differences in Migraine. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.549038>.

133. Manack, A., Buse, D., & Lipton, R. (2011). Chronic Migraine: Epidemiology and Disease Burden. *Current Pain and Headache Reports*, 15, 70-78. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0157-z>.
134. Scher, A., Wang, S., Katsarava, Z., Buse, D., Fanning, K., Adams, A., & Lipton, R. (2018). Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Cephalalgia*, 39, 296 - 305. <https://doi.org/10.1177/0333102418786266>.
135. Russell, M., Saltyte-Benth, J., & Levi, N. (2006). Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. *The Journal of Headache and Pain*, 7, 119 - 126. <https://doi.org/10.1007/s10194-006-0299-x>.
136. Emshoff, R., Bertram, F., Schnabl, D., & Emshoff, I. (2017). Association Between Chronic Tension-Type Headache Coexistent with Chronic Temporomandibular Disorder Pain and Limitations in Physical and Emotional Functioning: A Case-Control Study. *Journal of oral & facial pain and headache*, 31(1), 55-60. <https://doi.org/10.11607/ofph.1654>.
137. Romero-Godoy, R., Romero-Godoy, S., Romero-Acebal, M., & Gutiérrez-Bedmar, M. (2022). Psychiatric Comorbidity and Emotional Dysregulation in Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3390/jcm11175090>.
138. Peres, M., Mercante, J., Tobo, P., Kamei, H., & Bigal, M. (2017). Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The Journal of Headache and Pain*, 18. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0742-1>.
139. Alwhaibi, M., Balkhi, B., & Alruthia, Y. (2023). Anxiety and depression and health-related quality of life among adults with migraine: a National Population-Based Study. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1241800>.
140. Lobo, R., Wang, M., Lobo, S., & Bahra, A. (2021). Time to retire ‘New daily persistent headache’: Mode of onset of chronic migraine and tension-type

- headache. *Cephalalgia*, 42, 385 - 395. <https://doi.org/10.1177/03331024211044440>.
141. Taga, A., Russo, M., Manzoni, G., & Torelli, P. (2014). Tension-type headache in Parma's adult general population: a focus on age of onset. *Neurological Sciences*, 36, 29-34. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1886-2>
142. Le, H., Tfelt-Hansen, P., Skytthe, A., Kyvik, K., & Olesen, J. (2011). Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain*, 12, 157 - 172. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0321-9>.
143. Westergaard, M., Glümer, C., Hansen, E., & Jensen, R. (2014). Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: Associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *PAIN®*, 155, 2005-2013. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.002>.
144. Probyn, K., Bowers, H., Caldwell, F., Mistry, D., Underwood, M., Matharu, M., & Pincus, T. (2017). Prognostic factors for chronic headache. *Neurology*, 89, 291 - 301. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004112>.
145. Elizagaray-García, I., Carvalho, G., Szikszay, T., Adamczyk, W., Navarro-Fernández, G., Alvarez-Testillano, P., Díaz-De-Terán, J., Luedtke, K., & Gil-Martínez, A. (2021). Psychophysical testing in chronic migraine and chronic tension type headache: An observational study. *Cephalalgia*, 42, 618 - 630. <https://doi.org/10.1177/03331024211060315>.
146. Al-Khazali, H., Al-Sayegh, Z., Younis, S., Christensen, R., Ashina, M., Schytz, H., & Ashina, S. (2024). Systematic review and meta-analysis of Neck Disability Index and Numeric Pain Rating Scale in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 44 8, 3331024241274266 . <https://doi.org/10.1177/03331024241274266>.
147. Gopichandran, L., C, K., G., V., M, J., Srivastava, A., Vanamail, P., & Dhandapani, M. (2020). Factors Influencing Pain Dimensions in Patients with Chronic Tension-Type Headache: An Exploratory Survey. *Pain management*

*nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses*.  
<https://doi.org/10.1016/j.pmn.2020.02.066>.

148. Ashina, S., Lyngberg, A., & Jensen, R. (2010). Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: A population-based study. *Cephalalgia*, 30, 943 - 954. <https://doi.org/10.1177/0333102409357958>.

149. Vahedi, M., Mazdeh, M., Hajilooi, M., Farhadian, M., Barakian, Y., & Sadr, P. (2018). The Relationship Between Salivary Alpha Amylase Activity and Score of McGill Pain Questionnaire in Patients With Tension Type Headache. *Basic and Clinical Neuroscience*, 9, 59 - 64. <https://doi.org/10.29252/nirp.bcn.9.1.59>.

150. Mattoo, B., Tanwar, S., Bhatia, R., Tripathi, M., & Bhatia, R. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic tension-type headache: A pilot study. *The Indian Journal of Medical Research*, 150, 73 - 80. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_97\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_97_18).

151. Mohamadi, M., Rojhani-Shirazi, Z., Assadsangabi, R., & Rahimi-Jaberi, A. (2020). Can the positional release technique affect central sensitization in patients with chronic tension-type headache? A randomized clinical trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.05.028>.

152. Beckmann, Y., Seçil, Y., Kendir, A., & Başoğlu, M. (2009). Chronic Migraine: A Prospective Descriptive Clinical Study in a Headache Center Population. *Pain Practice*, 9. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00305.x>.

153. Romanenko, Y., Grigorova, I., Romanenko, I., & Romanenko, I. (2019). Features of pain syndrome in patients with episodic and chronic tension-type headache. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.104.2019.161634>.

154. Di Antonio, S., Castaldo, M., Ponzano, M., Bovis, F., Torelli, P., Finocchi, C., & Arendt-Nielsen, L. (2021). Disability, burden, and symptoms related to sensitization in migraine patients associate with headache frequency. *Scandinavian Journal of Pain*, 21, 766 - 777. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0050>.

155. Torres-Ferrús, M., Quintana, M., Fernández-Morales, J., Álvarez-Sabín, J., & Pozo-Rosich, P. (2017). When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*, 37, 104 - 113. <https://doi.org/10.1177/0333102416636055>.
156. Guglielmetti, M., Raggi, A., Ornello, R., Sacco, S., D'Amico, D., Leonardi, M., & Martelletti, P. (2019). The clinical and public health implications and risks of widening the definition of chronic migraine. *Cephalalgia*, 40, 407 - 410. <https://doi.org/10.1177/0333102419895777>.
157. Ashina, S., Buse, D., Bjorner, J., Bendtsen, L., Lyngberg, A., Jensen, R., & Lipton, R. (2021). Health-related quality of life in tension-type headache: a population-based study. *Scandinavian Journal of Pain*, 21, 778 - 787. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0166>.
158. Underwood, M., Achana, F., Carnes, D., Eldridge, S., Ellard, D., Griffiths, F., Haywood, K., Hee, S., Higgins, H., Mistry, D., Mistry, H., Newton, S., Nichols, V., Norman, C., Padfield, E., Patel, S., Petrou, S., Pincus, T., Potter, R., Sandhu, H., Stewart, K., Taylor, S., & Matharu, M. (2022). Supportive Self-Management Program for People With Chronic Headaches and Migraine. *Neurology*, 100, e1339 - e1352. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201518>.
159. Onan, D., & Martelletti, P. (2022). Does the Intensity of the Headache Differ According to the Level of Neck Disability in Chronic Migraine Patients? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316307>.
160. Hosseinifar, M., Bazghandi, R., Azimi, Z., & Bohlouli, B. (2016). Effectiveness of Neck Myofascial Release Techniques and Exercise Therapy on Pain Intensity and Disability in Patients with Chronic Tension-Type Headache. *Global Journal of Health Science*, 9, 47. <https://doi.org/10.5539/GJHS.V9N6P47>.
162. Mercante, J., Oliveira, A., Peres, M., Wang, Y., Brunoni, A., Lotufo, P., Benseñor, I., & Goulart, A. (2024). Association of mental health symptoms with the migraine-tension-type headache spectrum in the Brazilian longitudinal study of adult

- health. *Journal of psychosomatic research*, 179, 111624. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111624>.
163. Acikgoz, M., Çinar, P., Celebi, U., Demirel, E., Seren, B., & Atasoy, H. (2022). Illness perception and quality of life in patients with migraine and tension-type headache. *Neurological Research*, 45, 370 - 380. <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2148512>.
164. Autret, A., Roux, B., Rimbaux-Lepage, B., Rimbaux-Lepage, Á., Debiais, Á., Roux, S., & Valade, D. (2010). Psychopathology and quality of life burden in chronic daily headache: influence of migraine symptoms. *The Journal of Headache and Pain*, 11, 247 - 253. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0208-1>.
165. Song, T., Cho, S., Kim, W., Yang, K., Yun, C., & Chu, M. (2016). Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316>.
166. Chu, E., Spaska, A., Monov, D., Kasatkin, M., & Stroiteleva, N. (2022). Examining the correlation between salivary cytokine concentrations and CRP in people experiencing social-cognitive stress. *Neurological Research*, 45, 160 - 165. <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2126681>.
167. Lee, H., Kim, S., & Chang, M. (2023). Associations Between Headache (Migraine and Tension-Type Headache) and Psychological Symptoms (Depression and Anxiety) in Pediatrics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain physician*, 26 6, E617-E626. <https://doi.org/10.36076/ppj.2023.26.e617>.
168. Byambasuren, T., Luvsannorov, O., & Batkhurel, J. (2019). Evaluation of depression in people with primary headache. *Journal of the Neurological Sciences*, 405. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.336>.
169. Mongini, F., Rota, E., Deregibus, A., Ferrero, L., Migliaretti, G., Cavallo, F., Mongini, T., & Novello, A. (2006). Accompanying symptoms and psychiatric comorbidity in migraine and tension-type headache patients. *Journal of psychosomatic research*, 61 4, 447-51. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2006.03.005>.

170. De Oliveira, A., Peres, M., Mercante, J., Brunoni, A., Wang, Y., Molina, M., Uchiyama, L., Lotufo, P., Benseñor, I., & Goulart, A. (2024). Associations of comorbid headache disorders and depression with leisure-time physical activity among 14,088 adults in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Headache*. <https://doi.org/10.1111/head.14868>.
171. م. شایگان. (2017). Intensity of depression, its predictive and mediating factors in the patients with chronic headache. *Scientific journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 22, 110-119. <https://doi.org/10.22102/22.2.110>.
172. Kumar, S., Kumar, D., Kumar, A., Kumar, A., & Mushtaq, H. (2022). A Case-Control Study to Analyze the Association Between the Frequency of Headaches and Depression or Anxiety in Patients Suffering from Migraine. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. <https://doi.org/10.53350/pjmhs20221611703>.
173. Borges, L., Speciali, J., & Júnior, F. (2015). Depressive and Anxiety Disorders in Migraine and Chronic Migraine (P1.319). *Neurology*. [https://doi.org/10.1212/wnl.84.14\\_supplement.p1.319](https://doi.org/10.1212/wnl.84.14_supplement.p1.319).
174. Kalita, J., Laskar, S., & Sachan, A. (2023). Topographic localization of migraine triggers and its association with headache frequency and severity. *Journal of the Neurological Sciences*, 455. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.121645>.
175. Fernández-de-las-Peñas, C., & Arendt-Nielsen, L. (2017). Improving understanding of trigger points and widespread pressure pain sensitivity in tension-type headache patients: clinical implications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17, 933 - 939. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1359088>.
176. Spierings, E., Donoghue, S., Mian, A., & Wöber, C. (2014). Sufficiency and Necessity in Migraine: How do we Figure Out if Triggers are Absolute or Partial and, if Partial, Additive or Potentiating? *Current Pain and Headache Reports*, 18, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0455-y>.
177. Peng, K., & Rozen, T. (2023). Update in the understanding of new daily persistent headache. *Cephalalgia*, 43. <https://doi.org/10.1177/03331024221146314>.

178. Cámara-Lemarroy, C., Rodríguez-Gutiérrez, R., Monreal-Robles, R., & Marfil-Rivera, A. (2016). Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology*, 22, 8149 - 8160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8149>.
179. Aurora, S., Shrewsbury, S., Ray, S., Hindiyeh, N., & Nguyen, L. (2021). A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut–brain connection. *Headache*, 61, 576 - 589. <https://doi.org/10.1111/head.14099>.
180. Kim, J., Lee, S., & Rhew, K. (2022). Association between Gastrointestinal Diseases and Migraine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074018>.
181. Martami, F., Ghorbani, Z., Abolhasani, M., Togha, M., Meysamie, A., Sharifi, A., & Jahromi, S. (2017). Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran. *Neurological Sciences*, 39, 63-70. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3141-0>.
182. Vivekanantham, A., Edwin, C., Pincus, T., Matharu, M., Parsons, H., & Underwood, M. (2019). The association between headache and low back pain: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1031-y>.
183. Palacios-Ceña, D., Albaladejo-Vicente, R., Hernández-Barrera, V., Lima-Florencio, L., Fernández-de-las-Peñas, C., Jiménez-García, R., López-De-Andrés, A., De Miguel-Díez, J., & Pérez-Farinós, N. (2020). Female Gender Is Associated with a Higher Prevalence of Chronic Neck Pain, Chronic Low Back Pain, and Migraine: Results of the Spanish National Health Survey, 2017. *Pain medicine*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa368>.
184. Astrup, J., & Gyntelberg, F. (2022). Tension-type headache and low back pain reconsidered. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.912348>.
185. Yoon, M., Manack, A., Schramm, S., Fritsche, G., Obermann, M., Diener, H., Moebus, S., & Katsarava, Z. (2013). Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: Results of the German

- Headache Consortium study. *PAIN®*, 154, 484-492.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.010>.
186. Mulrooney, E., Magnusson, K., Hammer, H., Dagfinrud, H., Kvien, T., & Haugen, I. (2019). THU0443 ASSESSING PAIN CHARACTERISTICS IN PERSONS WITH HAND OSTEOARTHRITIS USING THE MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 511 - 511.  
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.4606>.
187. Bakhshani, N., Amirani, A., Amirifard, H., & Shahrakipoor, M. (2015). The Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction on Perceived Pain Intensity and Quality of Life in Patients With Chronic Headache. *Global Journal of Health Science*, 8, 142 - 151. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n4p142>.
188. Gerdle, B., Dragioti, E., Fischer, M., & Ringqvist, Å. (2023). Pain intensity and psychological distress show different associations with interference and lack of life control: A clinical registry-based cohort study of >40,000 chronic pain patients from SQRP. *Frontiers in Pain Research*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1093002>.
189. Kaniecki, R. (2002). Migraine and tension-type headache: An assessment of challenges in diagnosis. *Neurology*, 58, S15-S20.  
[https://doi.org/10.1212/WNL.58.9\\_SUPPL\\_6.S15](https://doi.org/10.1212/WNL.58.9_SUPPL_6.S15).
190. Deodato, M., Granato, A., Del Frate, J., Martini, M., & Manganotti, P. (2023). Differences in musculoskeletal dysfunctions and in postural alterations between chronic migraine and chronic tension type headache: A cross-sectional study. *Journal of bodywork and movement therapies*, 37, 404-411.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2023.11.011>.

**ДОДАТКИ****Додаток А****СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати**

1. Ю.В. Букреєва, О.І. Кальбус Сенсорні, афективні та евалюативні особливості у пацієнтів з хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги. УКР. МЕД. ЧАСОПИС. 2024; 8 (166) – XII. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.166.258626  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*
2. БУКРЕЄВА Ю., КАЛЬБУС О. 2024. ТРИВОЖНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНУ МІГРЕНЬ ТА ХРОНІЧНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУГИ. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 4(18) (Груд 2024), 21-26. DOI:10.32689/2663-0672-2024-4-3.  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*
3. БУКРЕЄВА Ю., КАЛЬБУС О. 2025. ТРИВОГА, ДЕПРЕСІЯ ТА СОМАТИЧНІ КОМОРБІДНІ СТАНИ ПРИ МІГРЕНІ ТА ПРИ ГОЛОВНОМУ БОЛЮ НАПРУГИ. *Вісник проблем біології і медицини*. 1(176) (Берез 2025), 154-162. DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-154-162  
*(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).*
4. Букреєва, Ю., & Кальбус, О. (2025). ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІГРЕНІ ТА ХРОНІЧНОМУ ГОЛОВНОМУ БОЛІ НАПРУГИ. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(1), 10-16.  
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.1.10>

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

### **Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

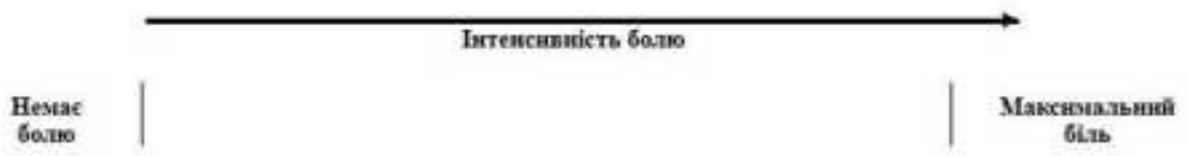
1. Y. Bukreieva ROC analysis of questionnaires for the ability to differentiate types of primary chronic headache [abstract]. In: 18th European Headache Congress, Rotterdam (The Netherlands), 4–7 December 2024, P037
2. Букреєва Ю.В. Фактори, що провокують хронічну мігрень та хронічний головний біль напруги [тези] у *Scientific achievements of contemporary society* Proceedings of the VI International scientific and practical conference. Perfect Publishing. London, United Kingdom, 2025. Стр. 82-85.
3. Bukreieva Y.V. The McGill pain questionnaire as a tool for diagnosing chronic primary headache [abstract]. In: *Scientific research: modern challenges and future prospects*. Proceedings of the VI International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Munich, Germany. 2025. P 67-70.

### **Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

1. Ю.В. Букреєва, О.І. Кальбус. Хронічний головний біль. Хронічна мігрень з щоденним головним болем (огляд літератури) /УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (162) – VII/VIII 2024. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.162.252564
2. Стендова доповідь «Характеристика провокуючих факторів хронічного первинного головного болю». Науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань», (м.Харків), 27-28 березня 2025

**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Основні положення дисертаційної роботи було оприлюднено на 18-му Європейському конгресі розладів головного болю (м.Роттердам, Нідерланди, 4-7 грудня 2024 р.), на 6-ій міжнародно-практичній конференції «Scientific achievements of contemporary society» (м. Лондон, Великобританія, 2025 р.), на 6-ій міжнародно-практичній конференції «Scientific research: modern challenges and future prospects» (м.Мюнхін, Німеччина, 2025 р.), а також на науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань», (м.Харків), 27-28 березня 2025.

**Візуальна аналогова шкала**

Пацієнт повинен поставити крапку там, де, як він відчуває, розташовується його біль. Лікар бере лінійку і дивиться, на якій позначці знаходиться точка пацієнта:

від 1 до 3 см – слабкий біль;

від 4 до 6 см – помірний біль;

від 7 до 10 см – виражений біль.

**Додаток Г**

НІТ-6  
(ВЕРСІЯ 1.1)

Опитувальник було створено з метою допомогти Вам описати і передати відчуття під час головного болю, а також, яку діяльність обмежує головний біль.

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

Для виконання тесту, будь ласка, обведіть кожен окрему відповідь у рядку з відповідним питанням.

**1. Коли ви відчуваєте головний біль, як часто він має інтенсивний характер?**

Ніколи      Рідко      Інколи      Дуже часто      Постійно

**2. Наскільки часто головний біль обмежує Ваші можливості у виконанні повсякденних справ, включаючи : прибирання, роботу, школу або соціальне життя?**

Ніколи      Рідко      Інколи      Дуже часто      Постійно

**3. Коли Ви відчуваєте головний біль, як часто Ви відчуваєте потребу прилягти?**

Ніколи      Рідко      Інколи      Дуже часто      Постійно

**4. За останні 4 тижні, як часто Ви почувалися надто втомленим/втомленою щоб працювати або виконувати повсякденні справи, через головний біль?**

Ніколи      Рідко      Інколи      Дуже часто      Постійно

**5. За останні 4 тижні як часто Ви відчували, що Вам усе набридло або Ви були роздратовані через головний біль?**

Ніколи      Рідко      Інколи      Дуже часто      Постійно

**6. За останні 4 тижні як часто головні болі обмежували Вашу можливість концентруватися на роботі чи повсякденних справах?**

Ніколи      Рідко      Інколи      Дуже часто      Постійно

СТОВПЧИК №1 СТОВПЧИК №5 (6 балів)	СТОВПЧИК №2 (8 балів)	СТОВПЧИК №3 (10 балів)	СТОВПЧИК №4 (11 балів)	СТОВПЧИК №5 (13 балів)
---	--------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

Щоб зробити підрахунок, напишіть кількість балів у відповідності до відповіді навпроти кожного стовпчика.

Загальна сума

--

Вища кількість балів указує на ступінь впливу головного болю на Ваше життя.



**ІНДЕКС ОБМЕЖЕННЯ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЧЕРЕЗ БІЛЬ У ШИЇ (NDI)**

Цей опитувальник розроблено для отримання інформації про те, як біль у шиї впливає на вашу здатність справлятися з повсякденними справами. Просимо відмітити лише один застосовний пункт у кожному розділі. Ми розуміємо, що ви можете вважати, що вам підходять два або більше варіантів у будь-якому з розділів, але, будь ласка, поставте відмітку напроти того, що якнайточніше описує вашу проблему.

**Розділ 1: Інтенсивність болю**

- Я не відчуваю болю в шиї в даний момент
- У даний момент біль дуже слабкий
- У даний момент біль помірний
- У даний момент біль досить сильний
- У даний момент біль дуже сильний
- У даний момент біль найгірший, який тільки можна уявити

**Розділ 2: Особиста гігієна**

- Зазвичай догляд за собою не спричиняє додаткового болю в шиї
- Зазвичай догляд за собою спричиняє додатковий біль у шиї
- Мені боляче доглядати за собою, я роблю це повільно й обережно
- Де в чому мені потрібна допомога, але я переважно справляюся з більшою частиною (процедур) догляду за собою
- Мені щодня потрібна допомога в більшості процедур із догляду за собою
- Я не можу самостійно вдягнутися. Мені важко справитися з водними процедурами, я залишаюся в ліжку

**Розділ 3: Піднімання предметів**

- Піднімання важких предметів не спричиняє додаткового болю в шиї
- Я можу піднімати важкі предмети, але це спричиняє додатковий біль у шиї
- Біль у шиї заважає мені піднімати важкі предмети з підлоги, але я справляюся, якщо вони зручно розташовані, наприклад, на столі
- Біль у шиї заважає мені піднімати важкі предмети, але легкі й середньої ваги предмети я можу підняти, якщо вони зручно розташовані
- Я можу піднімати тільки дуже легкі предмети
- Я не можу нічого піднімати або носити Розділ

**Розділ 4: Читання**

- Я можу читати скільки завгодно, не відчуваючи болю в шиї
- Я можу читати скільки завгодно, але відчуваю легкий біль у шиї
- Я можу читати скільки завгодно, але відчуваю помірний біль у шиї
- Я не можу читати стільки, скільки хотілося б, через помірний біль у шиї
- Я майже взагалі не можу читати через сильний біль у шиї
- Я взагалі не можу читати

**Розділ 5: Головний біль**

- Я ніколи не відчуваю головного болю
- Я зрідка відчуваю легкий головний біль
- Я зрідка відчуваю помірний головний біль
- Я часто відчуваю помірний головний біль
- Я часто відчуваю сильний головний біль
- Я відчуваю головний біль майже завжди

**Розділ 6: Зосередженість**

- Мені неважко повністю зосередитися, коли хочу
- Я можу повністю зосередитися, доклавши певних зусиль
- Мені трохи складно зосередитися
- Мені досить важко зосередитися
- Мені сильно важко зосередитися
- Я взагалі не можу зосередитися

**Розділ 7: Робота**

- Я можу працювати, скільки побажаю
- Я можу виконувати свою звичну роботу, але не більше
- Я можу виконувати більшу частину своєї звичної роботи, але не більше
- Я не можу виконувати свою звичну роботу
- Мені важко виконувати будь-яку роботу взагалі
- Я взагалі не можу виконувати будь-яку роботу

**Розділ 8: Водіння**

- Я можу керувати автомобілем, не відчуваючи болю в шиї
- Я можу керувати автомобілем, відчуваючи легкий біль у шиї
- Я можу керувати автомобілем так довго, як захочу, відчуваючи помірний біль у шиї
- Я не можу керувати автомобілем так довго, як захочу, через помірний біль у шиї
- Мені взагалі важко керувати автомобілем, оскільки я відчуваю сильний біль у шиї
- Я взагалі не можу керувати своїм автомобілем через сильний біль у шиї

**Розділ 9: Сон**

- У мене немає проблем зі сном
- У мене незначні порушення сну (менше 1 год безсоння)
- У мене легке порушення сну (до 1–2 год безсоння)
- У мене помірне порушення сну (до 2–3 год безсоння)
- У мене сильне порушення сну (до 3–5 год безсоння)
- У мене повне порушення сну (до 5–7 год безсоння)

**Розділ 10: Відпочинок**

- Я можу брати участь в усіх видах відпочинку взагалі без болю в шиї
- Я можу брати участь в усіх видах відпочинку з незначним болем у шиї
- Я можу брати участь у більшості, але не в усіх звичних видах відпочинку через біль у шиї
- Я можу брати участь лише у небагатьох з моїх звичних видів відпочинку через біль у шиї
- Мені важко брати участь у будь-яких видах відпочинку через біль у шиї
- Я взагалі не можу брати участь у будь-яких видах відпочинку

### Госпітальна шкала тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

**1.Т Я відчуваю напруженість, мені не по собі.**

- 3 Весь час.
- 2 Часто.
- 1 Час від часу, іноді.
- 0 Зовсім не відчуваю.

**2.Д Те, що раніше приносило мені велике задоволення, і зараз викликає у мене таке ж почуття.**

- 0 Безумовно це так.
- 1 Напевно, це так.
- 2 Лише в дуже малому ступені це так.
- 3 Це зовсім не так.

**3.Т Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися.**

- 3 Безумовно це так, і страх дуже сильний.
- 2 Це так, але страх не дуже сильний.
- 1 Іноді, але це мене не турбує.
- 0 Зовсім не відчуваю.

**4.Д Я здатний розсміятися і побачити в тій чи іншій події смішне.**

- 0 Безумовно це так.
- 1 Напевно, це так.
- 2 Лише в дуже малому ступені це так.
- 3 Зовсім не здатний.

**5.Т Неспокійні думки крутяться у мене в голові.**

- 3 Постійно.
- 2 Велику частину часу.
- 1 Час від часу і не так часто.
- 0 Тільки іноді.

**6.Д Я відчуваю бадьорість.**

- 3 Зовсім не відчуваю.
- 2 Дуже рідко.
- 1 Іноді.
- 0 Практично весь час.

**7.Т Я легко можу сісти і розслабитися.**

- 0 Безумовно це так.
- 1 Напевно, це так.
- 2 Лише зрідка це так.
- 3 Зовсім не можу.

**8.Д Мені здається, що я почав все робити дуже повільно.**

- 3 Практично весь час.
- 2 Часто.
- 1 Іноді.
- 0 Зовсім ні.

**9.Т Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння.**

- 0 Зовсім не відчуваю.
- 1 Іноді.
- 2 Часто.
- 3 Дуже часто.

**10.Д Я не стежу за своєю зовнішністю.**

- 3 Безумовно це так.
- 2 Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно.
- 1 Може бути, я став менше приділяти цьому уваги.
- 0 Я стежу за собою так само, як і раніше.

**11.Т Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися.**

- 3 Безумовно це так.
- 2 Напевно, це так.
- 1 Лише в деякій мірі це так.
- 0 Зовсім не відчуваю.

**12.Д Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені почуття задоволення.**

- 0 Точно так само, як і зазвичай.
- 1 Так, але не в тій мірі, як раніше.
- 2 Значно менше, ніж зазвичай.
- 3 Зовсім так не вважаю.

**13.Т У мене буває раптове відчуття паніки.**

- 3 Дуже часто.
- 2 Досить часто.
- 1 Не так уже часто.
- 0 Зовсім не буває.

**14.Д Я можу отримати задоволення від гарної книги, радіо чи телепрограми.**

- 0 Часто.
- 1 Іноді.
- 2 Рідко.
- 3 Дуже рідко.

## Опитувальник щодо якості життя SF-12

1	Загалом, як би Ви оцінили стан Вашого здоров'я: відмінно, дуже добре, добре, задовільно або погано? 3 = Відмінно 4 = Дуже добре 3 = Добре 2 = Задовільно 1 = Погано	Бали
2	Повітря фізичні навантаження, такі як нормальний стіл, зголошення пилососа, вихід або гра в гольф. В даний час чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я: зовсім обмежує, трохи обмежує або не обмежує взагалі? 3 = Зовсім обмежує 2 = Трохи обмежує 1 = Не обмежує взагалі	Бали
3	Сидіння на кілька сходів: марши. В даний час чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я: зовсім обмежує, трохи обмежує або не обмежує взагалі? 3 = Зовсім обмежує 2 = Трохи обмежує 1 = Не обмежує взагалі	Бали
4	Протягом останніх чотирьох тижнів чи досягли Ви менше, ніж хотіли б, з преченим стану Вашого фізичного здоров'я? 0 = Ні 1 = Так	Бали
5	Протягом останніх чотирьох тижнів чи були Ви обмежені в роботі або іншій виді регулярної діяльності з преченим стану Вашого фізичного здоров'я? 0 = Ні 1 = Так	Бали
6	Протягом останніх чотирьох тижнів чи досягли Ви менше, ніж хотіли б, з преченим будь-яких емоційних проблем, таких як почуття депресії або тривог? 0 = Ні 1 = Так	Бали
7	Протягом останніх чотирьох тижнів чи виконували Ви роботу або інші види регулярної діяльності не так само ретельно, як зазвичай, з преченим будь-яких емоційних проблем, таких як почуття депресії або тривог? 0 = Ні 1 = Так	Бали
8	Протягом останніх чотирьох тижнів наскільки біль заважала виконанню Вашій незалежній роботі, в тому числі роботи поєди домом і шкільній роботі? Чи зовсім не заважала, трохи, помірно, досить сильно або дуже сильно? 5 = Зовсім не заважала 4 = Значно 3 = Помірно 2 = Досить сильно 1 = Дуже сильно	Бали
9	Скільки часу протягом останніх чотирьох тижнів Ви почувалися сповільненими? Весь час, більшу частину часу, достатньо часу, деякий час, трохи часу або зовсім не почувалися? 6 = Весь час 5 = Більшу частину часу 4 = Достатньо часу 3 = Деякий час 2 = Трохи часу 1 = Зовсім не почувалися	Бали
10	Скільки часу протягом останніх чотирьох тижнів Ви почувалися сповільненими енергією? Весь час, більшу частину часу, достатньо часу, деякий час, трохи часу або зовсім не почувалися? 6 = Весь час 5 = Більшу частину часу 4 = Достатньо часу 3 = Деякий час 2 = Трохи часу 1 = Зовсім не почувалися	Бали
11	Скільки часу протягом останніх чотирьох тижнів Ви почувалися втомленими? Весь час, більшу частину часу, достатньо часу, деякий час, трохи часу або зовсім не почувалися? 6 = Весь час 5 = Більшу частину часу 4 = Достатньо часу 3 = Деякий час 2 = Трохи часу 1 = Зовсім не почувалися	Бали
12	Протягом останніх чотирьох тижнів скільки часу стан Вашого фізичного здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашому соціальному життю, в тому числі відвідуванню друзів, родичів та ін.? Весь час, більшу частину часу, достатньо часу, деякий час, трохи часу або зовсім не заважали? 6 = Весь час 5 = Більшу частину часу 4 = Достатньо часу 3 = Деякий час 2 = Трохи часу 1 = Зовсім не заважали	Бали

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 Університетський лікарня ДДМУ

Університетський лікарня ДДМУ  
 ДОКУМЕНТІВ  
 №1

Сергій ПІПІН

«16» 04 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування удосконаленого алгоритму діагностики хронічної мігрені та хронічного головного болю напружених  
 ( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000.  
Букресва Ю.В., Кальбус О.І.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Ю.В. Букресва, О.І. Кальбус Сенсорні, афективні та евалюативні особливості у пацієнтів з хронічною мігренню та хронічним головним болем напружених. УКР. МЕД. ЧАСОПИС. 2024; 8 (166) – XII. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.166.258626  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в лікувальний процес  
 (підкреслити)  
Університетська клініка Дніпровського державного медичного університету  
 ( назва лікуваль-но-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 02.01.2025 по 02.04.2025
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати алгоритм диференціації хронічної мігрені та хронічного головного болю напружених, використовуючи опитувальник болю Мак-Гілла
8. Зауваження, додатки немає

16 квітня 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувачка відділення неврології

  
 (позвала, підпис)

Наталія СТАРОВОЙТОВА



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування удосконаленого алгоритму діагностики хронічної мігрені та хронічного головного болю напруги  
 ( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Букрєва Ю.В., Кальбус О.І.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Ю.В. Букрєва, О.І. Кальбус Сенсорні, афективні та евалюативні особливості у пацієнтів з хронічною мігрєнню та хронічним головним болем напруги. УКР. МЕД. ЧАСОПИС. 2024; 8 (166) – XII. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.166.258626  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2024-2025 р. в лікувальний процес  
 (підкреслити)  
 КНП «Павлоградська ЦРЛ» ВСР  
 ( назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 09.12.2024 по 24.03.2025
6. Загальна кількість спостережень 13
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати алгоритм диференціації хронічної мігрєні та хронічного головного болю напруги, використовуючи опитувальник болю Мак-Гілла
8. Зауваження, додатки немає

№ 04 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувачка відділення неврології

  
 (посада, підпис)

Галина МАТУСЯК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 КНП «Павлоградська ЦРЛ»ВСР



Світлана ПАВЛЕНКО  
 « 04 » 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування удосконаленого алгоритму діагностики хронічної мігрені та хронічного головного болю напружт з урахуванням психоемоційних факторів та коморбідних станів  
 ( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000. Букресва Ю.В., Кальбус О.І.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Букресва Ю., Кальбус О. 2024. Тривожні та депресивні розлади у пацієнтів на хронічну мігрень та хронічний головний біль напружт. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 4(18) (Груд 2024), 21-26. DOI: 10.32689/2663-0672-2024-4-3.  
 Букресва Ю., Кальбус О. 2025. Тривога, депресія та соматичні коморбідні стани при мігрені та при головному болю напружт. *Вісник проблем біології і медицини*. 1(176) (Берез 2025), 154-162. DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-154-162  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2024-2025 р. в лікувальний процес  
(підкреслити)  
 КНП «Павлоградська ЦРЛ»ВСР  
 ( назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 09.12.2024 по 11.04.2025
6. Загальна кількість спостережень 10
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати алгоритм диференціації хронічної мігрені та хронічного головного болю напружт, оптимізувати персоналізований підхід до пацієнта з урахуванням психоемоційних особливостей та визначення супутніх станів.
8. Зауваження, додатки немає \_\_\_\_\_

« 04 » 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувачка відділення неврології

  
 (посада, підпис)

Галина МАТУСЯК