

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ
ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ”

ДІДКОВА ЮЛІЯ ПЕТРІВНА



УДК: 616.857 – 036 – 039 – 07

**КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНА ТА
ГЕМОДИНАМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УСКЛАДНЕНЬ МІГРЕНІ
(МІГРЕНОЗНИЙ СТАТУС ТА МІГРЕНЬ-ІНДУКОВАННИЙ ІНСУЛЬТ)**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2019

Дисертація є рукопис

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Мяловицька Олена Анатоліївна**,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ
України, кафедра неврології, професор кафедри

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Морозова Ольга Григорівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра
рефлексотерапії, завідувач кафедри;
- доктор медичних наук, професор **Товажнянська Олена Леонідівна**,
Харківський національний медичний університет, кафедра неврології №2,
завідувач кафедри.

Захист відбудеться «6» лютого 2019 р. о. 10:00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д.64.566.01. при ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» за адресою: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці «Інститут неврології, психіатрії
та наркології НАМН України» за адресою: 61068, м. Харків, вул. Академіка
Павлова, 46

Автореферат розісланий «6» січня 2019 року

Вчений секретар
Спеціалізованої Вченої ради,
кандидат медичних наук



Байбарак Н.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день в розвинутих країнах на головний біль страждає понад 80% населення (Табеева Г. Р., 2011; Мищенко Т. С., 2010; Морозова О. Г., 2016). Однією з найбільш розповсюджених форм головного болю є мігрень (Мурашко Н. К., 2012; Nu Cindy Chai et al., 2012). Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (2015 р.), мігрень входить до двадцяти причин значного порушення соціальної адаптації і займає шосте місце серед причин непрацездатності (Садоха К. А. та співавтори, 2017).

Згідно даних епідеміологічних досліджень у різних країнах на мігрень страждають від 12% до 30 % дорослого населення в загальній популяції (Амелин А. В., 2014; Вейн А. М., 2003; Lipton R. B. et al., 2008). Співвідношення чоловіків та жінок в структурі захворюваності в розвинених країнах складає 3:2 – 2:1 (Вейн А. М., 2003; Lipton R. B. et al., 2008).

Як хронічне захворювання мігрень зумовлює структурні зміни речовини головного мозку. За даними МРТ дослідження, у осіб, які тривало хворіють на мігрень (більше 15 років) з частотою приступів більше трьох на місяць, підвищується імовірність виявлення патологічних змін у ЦНС, таких як вогнища гліозу, лакунарні інфаркти, атрофічні зміни речовини головного мозку. Часті приступи мігрени можуть призводити до ускладнень, розвитку мігренозного статусу та мігренозного інфаркту, які в свою чергу потребують надання невідкладної допомоги та тривалого подальшого лікування, можуть вести до стійкої, тривалої втрати працездатності та подальшої інвалідизації (Баришевська В. В., 2008; Поліщук В. А., 2011; Табеева Г. Р., 2011; Фисун Ю. О., 2011; Asma Bashir, Richard B. Lipton, 2013; Kato Y, Dodick D., 2016; Marcelo E. B., 2011; Min Ji Lee et al., 2016; Spector JT, Kahn SR et al. 2010; Todd J., 2016). Тому, актуальність проблеми полягає у всебічному комплексному обстеженні пацієнтів з головним болем та в своєчасному встановленні діагнозу мігрени, а відтак у профілактиці ускладнень мігрени, шляхом раціонального, обґрунтованого лікування.

Потребує поглибленого вивчення питання медикаментозного лікування мігрени та її профілактики. Проаналізувавши дані щодо вивченню мігрени за останні 10 років, слід зазначити, що на сьогоднішній день лише поодинокі роботи присвячені вивченню ускладнень мігрени та шляхів їх адекватного лікування. Зокрема, недостатньо вивчений вплив похідних вальпроєвої кислоти (конвулекс) для припинення мігренозного статусу (Linde M. et al., 2013; Norton J., 2000; Schwartz T. H. et al. 2002; Spector J. T., Kahn S. R. et al., 2010).

Все наведене визначає актуальність роботи та доцільність вивчення ускладнених форм мігрени та їх лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за темою “Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу; оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву.” (номер держреєстрації 0114U001358, 2014-2017).

Мета роботи: підвищити ефективність діагностики ускладнених форм мігрені (мігренозний статус та мігрень-індукований інсульт) шляхом комплексного клінічного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного обстеження та оптимізувати лікувальну тактику ускладнень мігрені.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості хворих з мігренозним статусом.
2. Вивчити гемодинамічні особливості у хворих з мігренозним статусом за допомогою ультразвукової доплерографії.
3. Дослідити особливості біоелектричної активності головного мозку за допомогою ЕЕГ-картування у хворих з мігренозним статусом.
4. Провести аналіз нейровізуалізаційних змін головного мозку у хворих з мігренозним статусом.
5. Вивчити нейровізуалізаційні та гемодинамічні особливості у хворих, які перенесли мігрень-індукованим інсультом.
6. Оптимізувати підходи до лікування мігренозного статусу.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, показників церебральної гемодинаміки, біоелектричної активності головного мозку, нейровізуалізаційних характеристик та їх кореляційні взаємодії у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом та мігрень-індукованим інсультом, медикаментозне лікування ускладнень мігрені.

Об'єкт дослідження: – мігрень з аурую, мігрень без аури, мігренозний статус, мігрень-індукований інсульт.

Методи дослідження:

1. Клініко – неврологічне обстеження хворих з використанням клінічних шкал.
2. Магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія головного мозку.
3. Доплерографічні методи: транскраніальна ультразвукова доплерографія, дуплексне сканування судин голови та ший.
4. ЕЕГ-картування
5. Статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів:

На основі комплексного клініко-параклінічного дослідження вперше вивчено нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні та гемодинамічні особливості ускладнених форм мігрені (мігренозного статусу та мігрень-індукованого інсульт).

В роботі вперше проведений аналіз біоелектричної активності головного мозку у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом за допомогою ЕЕГ-картування. У пацієнтів з мігренозним статусом виявлено зниження реактивності кори великих півкуль за показниками швидких хвиль (в альфа- діапазоні) та активацію повільно хвильової активності (дельта- та тета-діапазоні) в лобно-скроневих зонах в обох гемісферах, що достовірно визначалось у групі пацієнтів з мігренью без аури.

Вперше вивчено зміни церебральної гемодинаміки у хворих на ускладнені форми мігрені: мігренозний статус і мігрень-індукований інсульт. Доведено, що не залежно від форми мігрені, що ускладнена мігренозним статусом, стан гемодинаміки в басейні середніх мозкових артерій та по основній артерії достовірно відрізняється від таких показників порівняно з контрольною групою.

Дістало подальший розвиток вивчення нейровізуалізаційних особливості у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом та проведено співставлення з відповідними змінами з боку неврологічного статусу у даних хворих.

Вперше розроблена та проаналізована ефективність використання внутрішньовенної інфузії розчину вальпроєвої кислоти (конвулекс) для лікування мігренозного статусу, обґрунтований диференційований та індивідуалізований підхід до його застосування.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеного комплексного клініко-інструментального обстеження встановлені гемодинамічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні особливості ускладнень мігрени (мігренозного статусу та мігрень-індукованого інсульту), що дозволить покращити їх діагностику.

Застосування опитувальника MIDAS в практиці невролога дає можливість оцінити динаміку впливу мігренозного болю на соціальну адаптацію хворих з ускладненими формами мігрени в процесі лікування.

Доведена ефективність лікування хворих на мігрень з аурою та без, що ускладнена мігренозним статусом, шляхом застосування інфузійного розчину препарату солі вальпроєвої кислоти (конвулекс).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною працею здобувача. Самостійно проаналізована література за темою дисертації. Разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором О. А. Мяловицькою обраний напрямок дослідження, обґрунтована актуальність теми, визначені мета та завдання роботи. Автор особисто провела клініко-неврологічне обстеження, обробку первинної документації, розподіл хворих на групи. Дисертантка оволоділа методикою та брала участь у проведенні нейрофізіологічного дослідження (ЕЕГ та ЕЕГ-картування) та нейровізуалізаційного обстеження (КТ та МРТ) яке здійснювалось на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2. Самостійно проводила курацію обстежених хворих на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2. Автором зроблена статистична обробка даних, їх аналіз, написання всіх розділів дисертації, формулювання висновків та впровадження результатів дослідження в медичну практику.

Апробація і впровадження результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Впровадження вітчизняних розробок в діагностиці та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 22 – 23 вересня 2016), «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 12 – 13 жовтня 2017), 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, 2015, науково-практичних конференціях лікарів-неврологів Південно-західної залізниці, 2013 та 2014 р.р., науково-практичному семінарі на тему «Мігрень. Профілактика та лікування» 2015 р.

Апробація результатів дисертаційної роботи відбулася на засіданні апробаційної ради “Нервові хвороби і психіатрія” Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 24 січня 2018 року.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-діагностичну практику неврологічного відділення Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 (акт впровадження від 27.11.17), неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №3(акт впровадження від 20.11.17), неврологічного

відділення Канівської ЦРЛ, неврологічного відділення Черкаської обласної лікарні (акт впровадження від 20.11.17).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані в 14 наукових працях: 7 статей – у наукових фахових виданнях, із них 5 у рекомендованих ДАК України, 6 тез на міжнародних та вітчизняних конференціях, 1 патент на винахід.

Обсяг роботи. Дисертація викладена українською мовою на 146 сторінках друкованого тексту, з них 105 сторінок основного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділів з описанням матеріалу та методів дослідження, 7 розділів з результатами власних досліджень, висновків, списку літератури, який містить 189 джерел, з них 71 кирилицею, 118 латиницею. В роботі є 22 таблиці, 23 малюнки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Характеристика обстежених. На базі неврологічного відділення Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті було обстежено 50 хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом. Із них 49 жінок і 1 чоловік. Середній вік обстежених $42,34 \pm 11,63$ роки. У 37 із обстежених хворих було встановлено діагноз мігрень без аури, із них жінок – 37 (100%), чоловіків - 0, а у 13 пацієнтів було встановлено діагноз мігрень з аурою із них жінок – 12 (92,3%), чоловіків - 1 (7,7%). Серед хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, було виділено дві групи, до першої групи внесено хворих з мігренью з аурою, що ускладнена мігренозним статусом, до другої – з мігренью без аури, що ускладнена мігренозним статусом.

Окрему групу становили 9 хворих на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом (8 жінок та 1 чоловік, середній вік обстежених становив $52,22 \pm 3,53$ роки).

Групу контролю склали 10 здорових добровольців подібних за демографічними показниками.

Діагноз мігрені встановлювався відповідно до діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації Головного Болю, де враховувалось однобічну локалізацію головного болю, пульсуючий характер болю, наявність хоча б одного з наступних симптомів: нудоти, блювання, світло та/чи звукобоязні, зниження працездатності або повної її втрати, тривалість атак від 4 до 72 годин, не менше 5 атак в анамнезі, які відповідали перерахованим критеріям. При наявності мігрені з аурою враховувалась повна зворотність одного чи більше симптомів аури впродовж 60 хвилин, тривалість світлого періоду між аурою і головним болем не менше 60 хвилин. В разі мігренозного статусу спостерігались виснажливі напади мігренозного болю, що тривали понад 72 години і не припинялись після застосування нестероїдних протизапальних засобів та триптанів. Мігрень-індукований інсульт (мігренозний інфаркт) — це поєднання одного чи більше симптомів мігренозної аури з ішемічним ураженням головного мозку, що підтверджено нейровізуалізаційним методом.

Для дослідження використовували наступні критерії відбору пацієнтів: вік від 18 до 50 років, наявність в анамнезі не менше 5 нападів мігренозного головного болю, який тривав більше 72 годин і не припинявся після прийому протимігренозних засобів

(нестероїдних протизапальних засобів та триптанів) при відсутності інших супутніх захворювань.

Методи обстеження. З метою визначення інтенсивності головного болю під час нападу мігрені всіх хворих просили оцінити силу вираженості головного болю по шкалі ВАШ (Візуально аналогова шкала) від 0 до 10, де 0 – відсутність головного болю, 10 балів – це максимально виражений головний біль. Відповідно до значень шкали ВАШ, оцінка головного болю від 1 до 3 балів відповідала легкому болю, від 3 до 7 – помірному, від 7 до 9 – сильному, від 9 до 10 балів – нестерпному, який вимагає від пацієнта постільного режиму.

Для вивчення впливу мігрені на якість життя в нашій роботі було використано опитувальник втрати повсякденної активності із-за мігрені (MIDAS - Migraine Disability Assessment Scale). Шкала MIDAS дає можливість оцінити вплив головного болю на повсякденну активність, дозволяє та працездатність хворого на мігрень впродовж останніх трьох місяців.

З метою вивчення біоелектричної активності головного мозку пацієнтів з різними формами мігрені та їх ускладненнями використовували метод ЕЕГ картування. Всім хворим було проведено запис ЕЕГ на 16 каналному електроенцефалографі «DX-NT16». Електроди було встановлено відповідно до міжнародної схеми 10 – 20: в потиличних (O1, O2), тім'яних (P3, P4), центральних (C3, C4), лобних (F3, F4, Fp1, Fp2), скроневих (F7, F8, T3, T4) зонах. Чутливість електроенцефалографа складає 7 мкВ/Гц, частотою 0,5 – 60 Гц. Запис ЕЕГ проводили в стані спокійної бадьорості з закритими очима та з виконанням функціональних проб: ЕЕГ-реєстрація засвоєння ритму світловим мерехтінням частотою 6, 9, 13, 15, 22 Гц, а також гіпервентиляція протягом 3 хвилин та фотостимуляція з частотою в 10 Гц. Для кількісної оцінки ЕЕГ в фоновому режимі та при функціональних пробах проводили обробку за допомогою програми, яка дозволяє оцінити потужність основних ритмів ЕЕГ та їх розподіл по поверхні голови (ЕЕГ- картування) методом швидкого перетворення Фур'є. Аналіз проводився згідно наступних частотних діапазонів: дельта – ритм (1 – 4 Гц), тета – ритм (4 – 7 Гц), альфа – ритм (8 – 13 Гц), бета – ритм (13 – 24 Гц). Довжина епохи складала 30 секунд. Визначали спектральні потужності ритмів в лобних, тім'яних, скроневих, потиличних областях обох півкуль головного мозку (в мкВ/Гц). Після проведеного дослідження виконувався аналіз отриманих ЕЕГ: оцінка частотної та амплітудної характеристик на ЕЕГ, виділення феноменів «гостра хвиля», «спайк», «спайк-хвиля» та інших, в разі їх наявності визначення просторового та часового розподілу, також оцінювались локалізації вогнищ різних потенціалів у мозку.

З метою вивчення та оцінки функціональних взаємозв'язків між різними структурами головного мозку у хворих на різні форми мігрені та у здорових осіб було використано метод кореляційного аналізу. Даний метод дає можливість оцінити взаємовідношення ритмів ЕЕГ між окремими точками мозку в середині однієї півкулі або між півкулями (кроскореляція, когерентність), розкриває просторову організацію електричної активності головного мозку. Побудова та розрахунок кореляційних зв'язків дає можливість виявити та оцінити порушення в організації електричних процесів головного мозку, побудувати матрицю значень спектральної щільності основних діапазонів ЕЕГ, визначити кірково-підкіркові взаємозв'язки.

В нашій роботі для визначення рівня функціональних зв'язків між різними структурами великих півкуль головного мозку був застосований метод кореляційного аналізу. Для розрахунку цих зв'язків було використано коефіцієнт кореляції (r) – величину, яка характеризує напрямок та силу зв'язків між ознаками. Межі числових значень його коливаються від 0 до ± 1 . В залежності від знака який стоїть перед числовим значенням визначають напрямок кореляційного зв'язку. Якщо отримана величина має додатні значення – це вказує на прямий зв'язок між ознаками, якщо від'ємне – то на зворотній. Сила кореляційного зв'язку оцінювалась за наступними критеріями: висока від $\pm 0,7$ до ± 1 , значна від $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$ та слабка від 0 до $\pm 0,299$. Показники, близькі до 0 вказують на слабкий зв'язок між ознаками, які вивчаються, а показник, який рівний 1, свідчить про наявність міцного зв'язку між ними.

Метод вивчення біоелектричних особливостей головного мозку дає можливість подальшому патофізіологічному обґрунтуванню призначення антиконвульсантів з метою лікування мігренозного статусу.

Для вивчення стану гемодинаміки було застосовано метод ультразвукової транскраніальної доплерографії. Дослідження проводилося на транскраніальному доплерографі фірми “EME Necolet” (виробництво США), який дає можливість вивчити параметри лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) на заданій глибині.

За допомогою метода ультразвукової транскраніальної доплерографії, у пацієнтів з різними формами мігрені, що ускладнена мігренозним статусом в період між нападами головного болю та в контрольній групі, було вивчено середні показники лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) та індекс резистентності (RI) по правій та лівій середньо мозкових артеріях (СМА), правій та лівій хребцевих артеріях (ХА) та по базилярній артерії (БА).

Нейровізуалізація проводилась за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) та магніторезонансної томографії (МРТ), які дозволяють отримати пошарове зображення структур головного мозку в аксіальній, сагітальній та фронтальній проекціях, оцінити стан лікворних просторів, наявність та ступінь дислокації мозку та зон ішемії.

Дослідження проводилися на комп'ютерному томографі CT/E General Electric та магніторезонансному томографі SIEMENS (1,5 тесла), Philips Intera (1,5 тесла).

Оцінку отриманих даних томографій проводили відповідно до протоколів оцінки КТ та МРТ сканування головного мозку. Перш за все, оцінювались анатомічні структури на відповідних рівнях зрізів головного мозку в стандартних площинах, проводилось виявлення патологічних змін головного мозку. До останніх відноситься зміна щільності речовини головного мозку, конфігурація та розміри шлуночкової системи. Для аналізу нейровізуалізаційної картини головного мозку використовували візуальну оцінку знімків та аналіз кількісних показників.

Виявлення та оцінка вогнищевих та дифузних змін речовини головного мозку на МРТ знімках проводилась в стандартних T1-VI та T2-VI режимах, а також з застосуванням FLAIR та DWI режимів.

При КТ дослідженнях розраховувались вентрикулокраніальні індекси (ВКІ).

Вентрикулокраніальний індекс 1 (ВКІ1) розраховується, як співвідношення відстані між самими латеральними ділянками передніх рогів до максимальної

відстані між внутрішньою пластинкою кісток черепа. Верхня межа норми для ВКІ 1 для людей молодших 60 років становить 26,4%, старші 60 років – 29,4%.

Вентрикулокраніальний індекс 2 (ВКІ2) - це співвідношення ширини бічних шлуночків на рівні голівок хвостатих ядер до максимальної відстані між внутрішньою пластинкою кісток черепа. Нормальні показники для ВКІ2 для людей молодших 36 років становлять 16%, від 36 до 45 років – 17%, від 46 до 55 років – 18%, від 56 до 65 років – 19%, від 66 до 75 років – 20%, старші 76 років – 21%.

Вентрикулокраніальний індекс 3 (ВКІ3) визначається як співвідношення максимальної ширини III шлуночку до максимальної відстані між внутрішньою пластинкою кісток черепа. Межа норми у людей молодших 30 років ВКІ3 становить 2,7%, від 31 до 40 років 2,9%, від 41 до 60 років – 3,3%, від 61 до 70 років – 3,9%, старші 70 років – 4,3%.

Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичної програми MINITAB 14 та програми Microsoft Office 2000 (Excel).

Використано такі методи статистичного аналізу даних.

1. Методи описової статистики.

2. Оцінка вірогідності результатів за допомогою непараметричних (критерій Манна-Уїтні) методів. Відмінності вважали статистично достовірними при досягненні показника $p < 0,05$.

3. Для перевірки гіпотези щодо істотного перевищення норми було використано багатовимірний T^2 -критерій Хотеллінга [23]. За цим критерієм перевірялася гіпотеза про рівність середніх різниць між результатами обстеження хворих і нормою.

4. Кореляційний аналіз за допомогою метода лінійної кореляції Пірсона. Оцінка статистичної значимості коефіцієнта кореляції r здійснювалась за допомогою t_r критерія Стьюдента, який розраховувався за формулою:

$$t_r = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}, \text{ де } r - \text{коефіцієнт кореляції, } n - \text{число спостережень.}$$

В випадку, коли $t_{\text{табличне}} > t_r$, залежність ознак статистично значима ($p < 0,05$).

5. Багатовимірний дисперсійний аналіз ANOVA, визначення F-критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення.

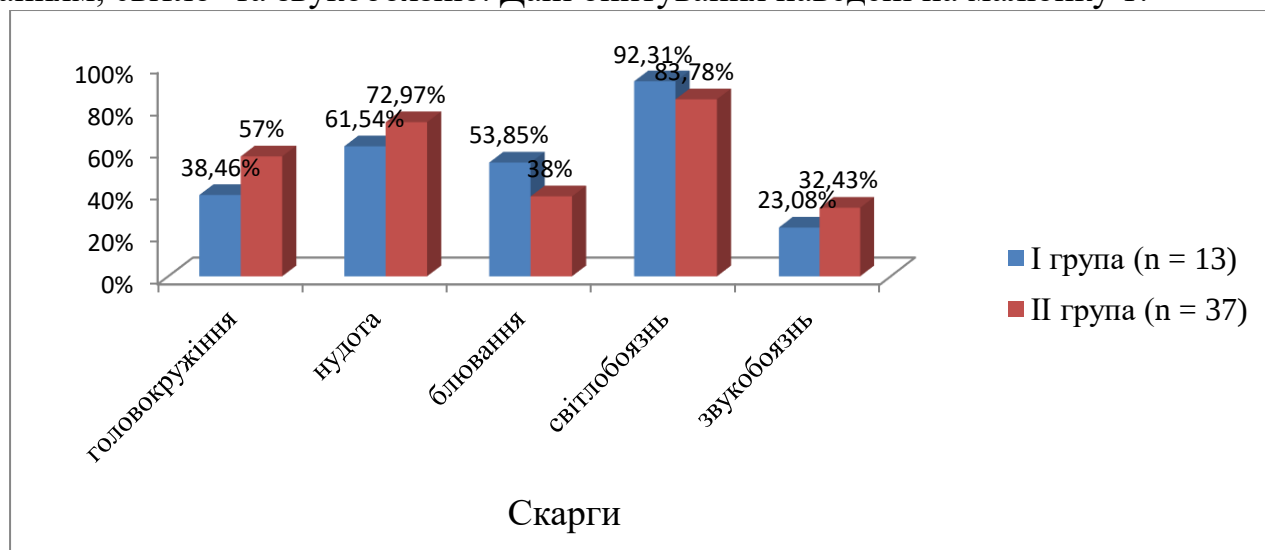
Обстеження хворих на мігрень проводили за єдиною схемою з використанням формалізованих шкал. Клініко-неврологічне обстеження включало ретельне вивчення анамнезу захворювання, описання якісних характеристик головного болю, оцінку його інтенсивності, тривалості та частоти нападів, ступінь впливу головного болю на повсякденну активність хворого. Звертали увагу на інші скарги з боку нервової системи: головокружіння, нудоту, блювання, парестезії в кінцівках, рухові розлади, оцінювалась наявність неврологічної симптоматики.

При аналізі анамнестичних даних, звертає увагу, що у 6 пацієнток (12%) на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом в минулому були перенесені травми голови, у 4 осіб (8%) обтяжений сімейний анамнез, вони відмічають, що матері хворіють на мігрень.

По характеру локалізації болю, хворі на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, відмічали латералізацію на всю половину голови 32%, локалізація болю в скроні з іррадіацією в око – 24%, локалізацію болю в скроні з іррадіацією в потилицю

відмічало 12%.

При опитуванні хворі на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, вказували, що напад головного болю супроводжувався запамороченням, нудотою, блюванням, світло- та звукобоязню. Дані опитування наведені на малюнку 1.



Мал. 1 Співвідношення (%)скарг хворих під час мігренозного нападу, що ускладнений мігренозним статусом.

Під час клінічного огляду хворих з мігренозним статусом, виявлено наступну минущу неврологічну симптоматику: симптом Маринеску-Радовичі, який часто зустрічався в обох групах (53,85% у хворих на мігрень з аурою та 42,86% в осіб з мігренню без аури), анізорефлексія однаково часто зустрічалась у пацієнтів обох груп (46,15% - в I групі та 42,86% - в II групі). Окрім того, у осіб хворих на мігрень з аурою, що ускладнена мігренозним статусом, під час нападу головного болю, виявлено порушення мови по типу моторної афазії – 15,39%, геміпарез в кінцівках – 7,69% та диплопію – 7,69%. Статистично достовірної різниці змін у неврологічному статусі під час мігренозного нападу у пацієнтів I та II групи не виявлено, так як вони зустрічаються однаково часто в обох групах ($p=0,51$).

Таким чином, аналізуючи зміни неврологічного статусу у хворих на мігрень під час мігренозного статусу, достовірно частіше спостерігається виражена неврологічна симптоматика у вигляді геміпарезу, мовних розладів, диплопії в групі пацієнтів з мігренню з аурою. Такі зміни як анізорефлексія, обмеження рухів очними яблуками в усі сторони зустрічається однаково часто в обох групах. У пацієнтів з мігренню без аури достовірно частіше виникають болі в паравертебральних точках вздовж шийного відділу при пальпації.

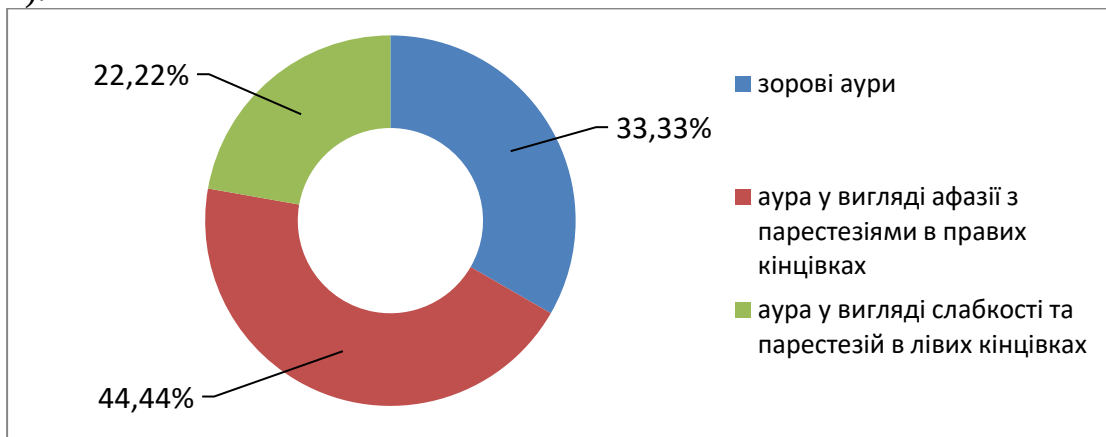
Серед пацієнтів першої групи п'ятеро хворих відмічали типові зорові аури, у вигляді зигзагів та блискавок перед очима, «чорних плям», відчуття «піску в очах», скотоми. Однією пацієнткою описана сенситивна аура, яка проявлялась минушим онімінням лівої половини тіла без рухливих розладів, за яким слідував сильний однобічний напад головного болю. Також однією хворою описана рідка форма аури – смакова. Нападу мігрені передувало прагнення солодкого та специфічні смакові відчуття в ротовій порожнині. У шістьох випадках відмічали геміплегічний варіант мігренозної аури, який проявлявся втратою рухів в однойменних кінцівках впродовж

кількох хвилин до 1 години, далі виникав виражений головний біль, що було причиною госпіталізації до стаціонару з підозрою на транзиторну ішемічну атаку.

При зборі сімейного анамнезу, виявилось, що у 5 хворих з геміплегічною формою мігрень матері теж хворіли на мігрень.

У групі хворих, що перенесли мігрень-індукований інсульт, в неврологічному статусі ми спостерігали у 5 хворих правобічний геміпарез (серед них у 4 виявили легкий геміпарез, а у 1 – глибокий), у 4 хворих на мігрень-індукований інсульт діагностували лівобічний геміпарез (серед них легкий геміпарез - у 3 осіб, помірний – у одного), в 3 хворих спостерігали легку афазію, в 5 - симптом Бабінського та в 8 обстежених - симптом Маринеску-Радовичі.

Серед опитаних хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним інфарктом, троє відмічали зорові аури у вигляді розмитих кіл перед очима, блискавок, мерехтіння зображення (33,33%), четверо вказували на ауру у вигляді порушення мови по типу афазії та оніміння в правих кінцівках (44,44%), двоє (22,22%) опитаних відмічали слабкість в лівих кінцівках та оніміння в них, які зазвичай передували головному болю (мал.2).

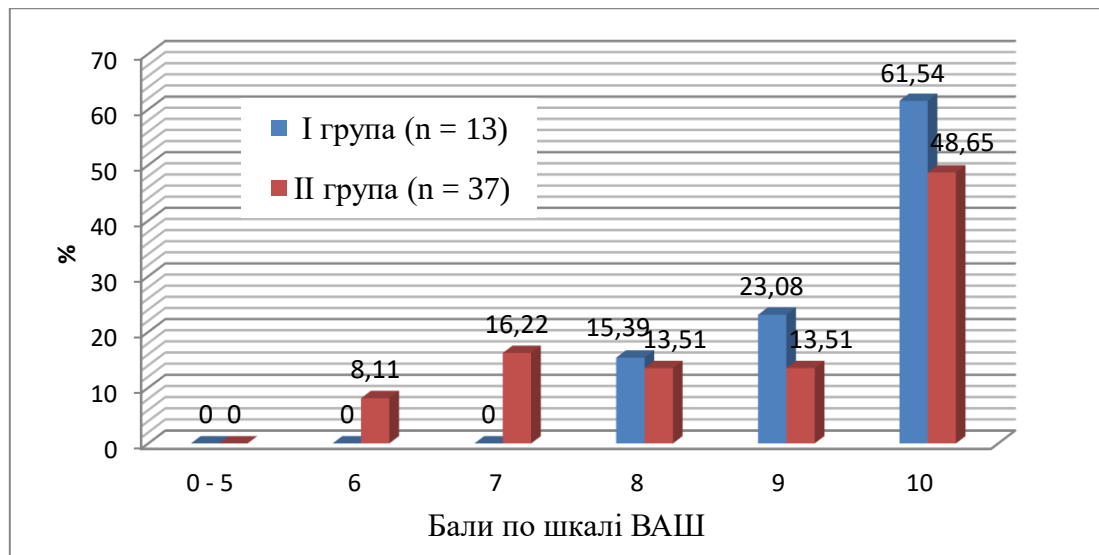


Мал.2 Характеристика мігренозних аур у хворих, які перенесли мігрень-індукований інсульт

У 68% хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом спостерігається високий рівень інтенсивності головного болю: 10 балів за шкалою ВАШ оцінили 61,54% хворих на мігрень з аурою та 48,65% хворих на мігрень без аури; в 9 балів – 23,08% хворих на мігрень з аурою та 13,51% хворих на мігрень без аури). Результати представлені на малюнку 3.

Хворі на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом оцінювали біль по шкалі ВАШ в 10 балів – 7 хворих (77,78%) та в 9 балів – 2 хворих (22,22%).

Використовуючи опитувальник MIDAS ми визначили, що рівень втрати повсякденної активності та працездатності у пацієнтів хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, за останні 3 місяці відповідав переважно IV ступеню соціальної дезадаптації (100% серед осіб хворих на мігрень з аурою та 83,78% серед пацієнтів з мігренью без аури), рідше III ступеню (16,22% серед осіб другої групи). Як відомо, IV ступінь дезадаптації за опитувальником MIDAS відповідає 21 балу і вище, де кількість балів відповідає кількості днів в які втрачалась повсякденна активність із-за головного болю.



Мал. 3 Оцінка інтенсивності болю у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом під час нападу.

Згідно опитувальника MIDAS хворі на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом в 100% відмічали IV ступень соціальної дезадаптації, за три місяці до перенесеного ГПМК.

Провівши аналіз показників церебральної гемодинаміки виявлено, що у хворих на мігрень з аурою, що ускладнена мігренозним статусом спостерігається статистично достовірною відмінність показників середньої ЛШК по правій та лівій середнім мозковим артеріям $78,23 \pm 26,27$ см/с ($p=0,04$) і $82,46 \pm 25,01$ см/с ($p=0,007$) відповідно та по базилярній артерії $43,54 \pm 9,45$ см/с ($p=0,004$) в порівнянні з групою практично здорових (ЛШК по правій СМА $61,7 \pm 7,42$ см/с, по лівій СМА $64,4 \pm 10,29$ см/с, по БА $31,8 \pm 7,04$ см/с). У хворих на мігрень без аури теж було виявлено статистично достовірну різницю по показниках середньої ЛШК по правій СМА $77,37 \pm 25,8$ см/с та по БА $42,0 \pm 14,64$ см/с ($p=0,009$ та $0,048$ відповідно). Слід відмітити, що у осіб хворих на мігрень без аури було виявлено статистично достовірне зниження середньої ЛШК по правій $31,14 \pm 7,67$ см/с ($p=0,017$) та лівій $32,91 \pm 10,17$ см/с ($p=0,05$) хребцевим артеріям порівняно з групою контролю (ЛШК по правій ХА $37,7 \pm 8,88$ см/с та по лівій ХА $38,3 \pm 9,52$ см/с). Індекс резистентності у хворих на мігрень з аурою, що ускладнена мігренозним статусом, в період між нападами становив по правій СМА $0,64 \pm 0,02$ ($p=0,003$), лівій СМА $0,65 \pm 0,02$ ($p=0,03$), правій ХА $0,56 \pm 0,04$ ($p=0,001$), лівій ХА $0,60 \pm 0,01$ ($p=0,001$) та по БА $0,57 \pm 0,04$ ($p=0,002$) і є достовірно вищий за такий в контрольній групі (RI по правій СМА $0,56 \pm 0,01$, по лівій СМА $0,55 \pm 0,01$, по правій ХА $0,51 \pm 0,01$, по лівій ХА $0,53 \pm 0,01$, по БА $0,53 \pm 0,01$), що може вказувати на підвищений тонус судинної стінки магістральних судин у хворих на мігрень з аурою з частими та затяжними мігренозними болями навіть в період між нападами. У осіб хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, в період між нападами індекс резистентності по лівій СМА $0,60 \pm 0,02$ ($p=0,04$), правій ХА $0,57 \pm 0,01$ ($p=0,01$) та по БА $0,58 \pm 0,01$ ($p=0,03$) статистично достовірно перевищує значення такого ж у групі практично здорових.

Проведені нами дослідження показали, що незалежно від форми мігрені, що ускладнена мігренозним статусом, стан гемодинаміки в басейні середніх мозкових артерій та в басейні базилярної артерії статистично достовірно відрізняється від таких показників у контрольній групі і вказує на зрив їх компенсації.

Нейровізуалізаційне дослідження хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом показали, що на КТ головного мозку середнє значення ширини III шлуночку у пацієнтів даної групи становить $0,44 \pm 0,16$ см і є статистично достовірно більшим, ніж у контрольній групі $0,31 \pm 0,09$ см ($p=0,04$). ВКІ 3 у пацієнтів з мігренью, що ускладнена мігренозним статусом, вищий порівняно з контрольною групою (ВКІ3 у пацієнтів з мігренью $3,39 \pm 1,19$, у контрольній групі $2,34 \pm 0,75$, $p=0,03$). Оскільки для кожної вікової групи визначаються власні значення норми показнику ВКІ було визначено різницю між результатами спостереження пацієнтів і цими значеннями. За допомогою багатовимірного T2-критерія Хотеллінга перевірялася гіпотеза про рівність середніх різниць між результатами обстеження хворих і нормою. Отримані дані вказують на достовірно значиме відхилення показників ВКІ по вікових групах від значень норми.

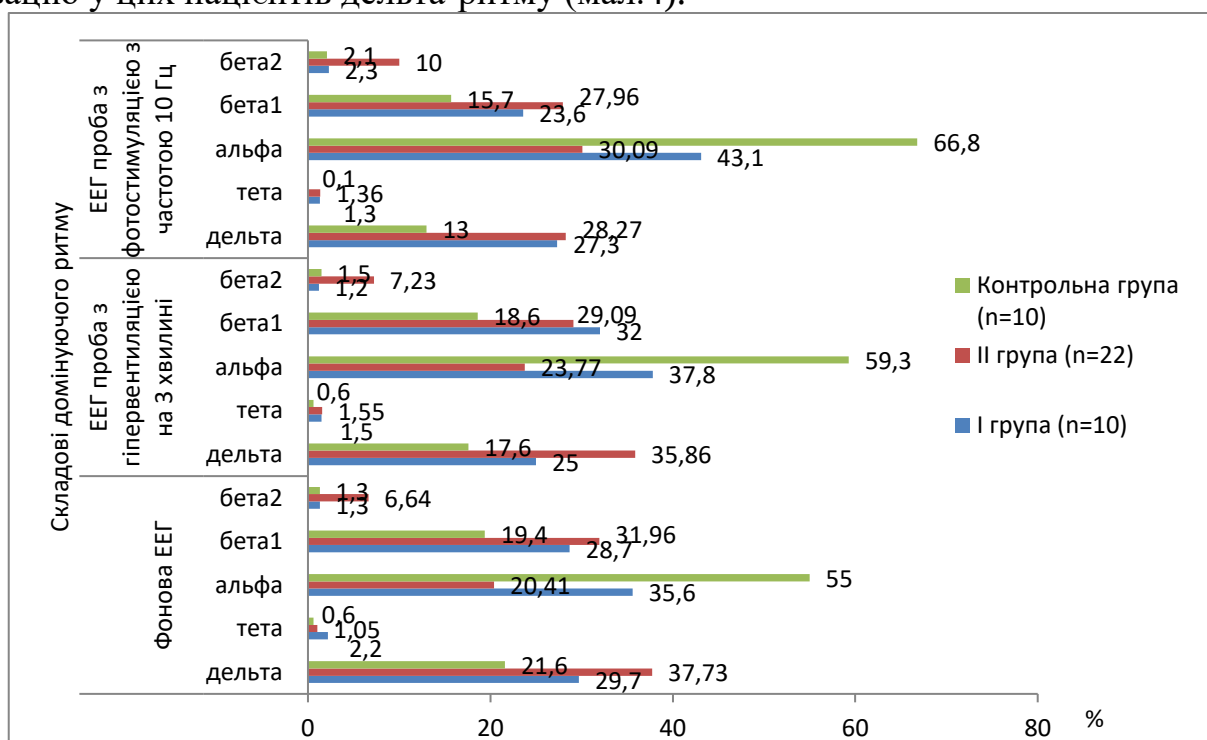
При проведенні МРТ головного мозку, в білій речовині півкуль головного мозку в області базальних гангліїв було виявлено зміни, що відповідають ознакам зон гліозу. Установлена достовірна різниця між показниками кількості вогнищ гліозу у пацієнтів з мігренью, яка ускладнена мігренозним статусом, $1,2 \pm 0,24$, порівняно з контрольною групою $0,1 \pm 0,1$ ($p=0,019$). Середнє значення їх розмірів достовірно вищим у групі хворих на мігрень $0,2 \pm 0,09$ см, ніж в контрольній групі $0,02 \pm 0,02$ см ($p=0,03$). При оцінці лінійних розмірів передніх рогів бічних шлуночків на МРТ отримали наступні значення: середня ширина переднього рогу правого шлуночка у пацієнтів з мігренью, що ускладнена мігренозним статусом, становить $0,72 \pm 0,03$ см, в контрольній групі $0,56 \pm 0,03$ см ($p=0,0028$), середня ширина переднього рогу лівого шлуночка у пацієнтів з мігренью становить $0,74 \pm 0,03$ см, в контрольній групі $0,55 \pm 0,03$ см ($p=0,0008$), що також вказує на статистично достовірну різницю даних значень в групі хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом.

За допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу виявлено, що зміни ЛШК по правій та лівій СМА впливають на розвиток дрібних гіперінтенсивних на T2ВІ та гіпо- чи ізоінтенсивних на T1ВІ вогнищ, по даним МРТ головного мозку, у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, F-критерій Фішера становить 37,72 та 17,13 відповідно при $p=0,0001$ ($p<0,05$). Менш виражений вплив на структурні зміни речовини головного мозку відіграють зміни ЛШК по базилярній артерії, F-критерій Фішера рівний 6,77, $p=0,014$ ($p<0,05$). Рівень ЛШК по хребцевим артеріям не впливає на розвиток структурних змін речовини головного мозку, F-критерій становить 0,62, $p=0,438$ для правої ХА, та 0,02 при $p=0,881$ для лівої ХА. Було виявлено високий взаємозв'язок між наявністю дрібновогнищевих змін речовини головного мозку, що виявлено на МРТ та розвитком транзиторної вогнищцевої неврологічної симптоматики під час нападу мігрені, що ускладнена мігренозним статусом, F-критерій Фішера в даному випадку становив 171,47, $p=0,00001$ ($p<0,05$).

Аналіз електричної активності головного мозку у пацієнтів на мігрень, ускладнену мігренозним статусом в період між статусами, показав, що у хворих на мігрень без аури поліритмічна (дезорганізована) картограма (22,73%), а у хворих на

мігрень з аурую частіше зустрічається умовно-нормальний тип ЕЕГ (50%).

На основі проведеного ЕЕГ-картування пацієнтів з мігренозним статусом виявлено зниження реактивності кори великих півкуль за показниками альфа-хвиль, що більш активно проявлялось в групі пацієнтів з мігренью без аури, а також активацію у цих пацієнтів дельта-ритму (мал.4).



Мал.4. Порівняльна характеристика складових домінуючого ритму на фоновій ЕЕГ та ЕЕГ з функціональними пробами у пацієнтів з мігренью з аурую (І група), мігренью без аури (ІІ група) та у контрольній групі. $p < 0,05$

В нашій роботі проводилось вивчення комп'ютерної характеристики зонального розподілу питомої ваги основних частотних діапазонів електричної активності головного мозку у пацієнтів з мігренью з аурую та мігренью без аури.

Було отримано найбільш високі кореляції в групі хворих на мігрень з аурую в лобних міжпівкульних парах (F3-F4, $r=0,97$). В групі хворих на мігрень без аури найбільш високі кореляції спостерігаються в лобно-базальних (Fp1-Fp2 $r=0,98$), лобних (F3-F4, $r=0,97$) та центральних (C3-C4, $r=0,97$) міжпівкульних парах. Після проби з ритмічною фотостимуляцією, відмічається зниження значення коефіцієнта кореляції по лобним, потиличним та тім'яним міжпівкульним парам у хворих І групи та по лобним і скроневим парам у хворих ІІ групи, при тому, як в контрольній групі коефіцієнт кореляції зростає по лобним, центральним та тім'яним парам, це може вказувати на тенденцію до послаблення інтегративних кіркових впливів.

В тета-діапазоні в групі хворих на мігрень з аурую, що ускладнена мігренозним статусом, рівень високих кореляційних зв'язків між півкулями знижується і становить 62,5% на фонових пробах і 75% після ритмічної фотостимуляції, відмічається ослаблення кореляційних зв'язків, які відповідають значній силі кореляції: 37,5% при фоновій пробі та 12,5% при фотостимуляції. В групі хворих на мігрень без аури також відмічається статистично достовірне послаблення кореляційних міжпівкульних взаємодій після ритмічної фотостимуляції.

Проаналізувавши отримані дані, можна сказати, що у хворих з різними формами мігрень, що ускладнена мігренозним статусом рівень кірково-лімбічних взаємодій статистично значимо знижується в порівнянні з групою практично здорових.

Аналіз розподілу кореляційних зв'язків в межах півкулі показав, що концентрація високих кореляцій в альфа-діапазоні при фоновому записі в осіб I групи переважає в правих лобно-базальних, потилично-скроневих парах (Fr2-F4 $r=0,98$; O2-T4 $r=0,96$) та в лівих центрально-скроневих парах (C3-P3 $r=0,98$), а у хворих II групи переважають високі концентрації кореляційних зв'язків в лівих лобно-скронево-тім'яних зонах (F7-T3 $r=0,97$; F7-Fp1 $r=0,97$; F7-F3 $r=0,97$) та правій скронево-тім'яній області (F8-T4 $r=0,98$) і статистично достовірно вищі чим у здорових осіб.

Провівши аналіз розподілу в межах півкулі кореляційних зв'язків в тета-діапазоні на фоновій пробі, у хворих на мігрень з аурую спостерігається достовірно висока питома вага слабких кореляційних зв'язків переважно в лівих скронево-тім'яних, скронево-центральных парах (F7-Fp1 $r=0,07$; F7-F3 $r=0,09$; F7-T3 $r=0,23$; F7-C3 $r=0,27$; F7-P3 $r=0,29$), а в O1-F7 на відсутність зв'язку ($r=-0,04$). В групі хворих на мігрень без аури питома вага слабких кореляцій нижча і спостерігається переважно в лівихтім'яних парах зв'язків (P3-F7 $r=0,55$ та P3-Fp1 $r=0,46$), а концентрація високих кореляцій в даній групі припадає переважно на праві скроневі пари (F8-T4 $r=0,95$; Fr2-T4 $r=0,94$).

Переважаання високих внутрішньопівкульних кореляцій в альфа-діапазоні в правій півкулі у хворих на мігрень з аурую, що ускладнена мігренозним статусом може вказувати на підвищений вплив діенцефальних структур. Переважаання високих кореляцій в альфа-діапазоні в хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, які не змінюються після ритмічної фотостимуляції, з переважною локалізацією в лівій півкулі можуть вказувати на переважаання впливу лімбічних структур.

Провівши аналіз показників церебральної гемодинаміки у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним інсультом, отримали достовірну різницю показників лінійної швидкості кровотоку по правій ($91,1 \pm 17,5$ см/с) та лівій ($91,3 \pm 34,3$ см/с) середнім мозковим артеріям ($p=0,001$ та $0,01$ відповідно) в порівнянні з групою контролю (ЛШК по правій СМА $61,7 \pm 7,4$ см/с, по лівій СМА $64,4 \pm 10,3$ см/с). Також спостерігається достовірна різниця показників церебральної гемодинаміки по правій хребцевій артерії ($p=0,04$), достовірно значимої різниці лінійної швидкості кровотоку по лівій хребцевій артерії в нашому дослідженні не було отримано ($p=0,05$). Натомість, показники ЛШК по БА в групі хворих, які перенесли мігрень-інсульт та в групі практично здорових достовірно не відрізнялись.

При проведені нейровізуалізаційному обстеженні хворих на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом, на МРТ зображеннях було виявлено об'ємні вогнища ішемії: у 3 випадках локалізовані в стовбурових структурах головного мозку (міст та ніжки мозку) середнім об'ємом $1,2 \pm 0,1$ см³, у 3 хворих зона ішемії відповідала басейну кровопостачання правої середньої мозкової артерії (підкірково-кіркова скроневої, лобній татім'яній областях), її середній об'єм становив $9,07 \pm 1,98$ см³, у 3 хворих в басейні кровопостачання лівої середньої мозкової артерії (підкіркових лобній татім'яній областях), середній об'єм $17,15 \pm 12,52$ см³. Окрім того, у хворих на мігрень, ускладнену мігрень-індукованим інсультом виявлено множинні вогнища

гіперінтенсивні в T2ВІ та гіпо- чи ізоінтенсивні в T1ВІ режимах, середня кількість яких становила $4,2 \pm 1,6$, $p=0,0001$ (в контрольній групі $0,1 \pm 0,1$), розміром $0,26 \pm 0,1$ см (в контрольній групі $0,02 \pm 0,02$), $p=0,0002$, що вказує на статистично достовірну різницю. Визначалась достовірна різниця в показниках лінійних розмірів передніх рогів обох шлуночків у групі осіб, які перенесли мігрень-індукований інсульт, вони становлять $0,74 \pm 0,17$ см ($p=0,03$) та $0,75 \pm 0,26$ см ($p=0,01$) порівняно з групою контролю ($0,53 \pm 0,03$ см та $0,55 \pm 0,03$ см) відповідно.

В стаціонарі неврологічного відділення було проліковано 50 хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, із них 49 жінок і 1 чоловік, середній вік пролікованих $42,34 \pm 11,63$ роки.

Всіх пролікованих було поділено на чотири групи, I група – хворі на мігрень з аурую, які отримували для лікування інфузію розчину препарату солі вальпроєвої кислоти в дозі 5 мл (500 мг натрію вальпроат) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 3 днів, II група – хворі на мігрень без аури, які отримували для лікування інфузію розчину препарату солі вальпроєвої кислоти в дозі 5 мл (500 мг натрію вальпроат) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 3 днів, III та IV групи контролю, до яких були віднесені хворі з мігренью з аурую та мігренью без аури, відповідно, які отримували традиційну вазоактивну та дегідратуючу терапію (L-лізину есцинат 10 мл на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду, розчин 25% сірчанокислої магнезії) впродовж 10 днів.

Після виписки всіх пролікованих було оглянуто повторно через 6 – 8 місяців. Пацієнтами було повторно заповнено опитувальники визначення втрати повсякденної активності при мігрені (MIDAS).

Таблиця 1

Динаміка результатів за шкалою MIDAS у хворих на мігрень ускладнену мігренозним статусом до та після лікування судинною терапією ($M \pm \sigma$)

Група	До лікування	Після лікування	Рівень достовірності по методу Манна-Уїтні, p
I (n=6)	$35,17 \pm 10,15$	$12,00 \pm 4,00$	0,0051*
II (n=12)	$30,58 \pm 7,69$	$8,08 \pm 2,47$	0,00001*
III (n=7)	$31,71 \pm 8,99$	$25,43 \pm 13,44$	0,063
IV (n=25)	$26,16 \pm 6,98$	$19,12 \pm 8,23$	0,0005*

*Відмінність достовірна до та після лікування при $p < 0,05$

Як видно з даних представлених в таблиці 1 видно, що у пацієнтів I та II груп рівень соціальної дезадаптації після лікування суттєво знижувався. Після проведеного лікування розчином натрію вальпроату у пацієнтів рівень втрати працездатності та повсякденної активності із-за приступів мігрені став суттєво нижчим ($p=0,0051$ в I групі та $p=0,00001$ в II групі).

Натомість, у пацієнтів III групи після проведеної вазоактивної та дегідратуючої терапії при повторному огляді через 6 – 8 місяців мігренозні напади продовжували призводити до втрати працездатності та повсякденної активності.

Таким чином, ми бачимо, що проведене лікування розчином натрію вальпроату впродовж 3 днів показує суттєво значуще зниження показників рівня дезадаптації у пацієнтів I та II груп на відміну від проведеного десятиденного лікування з застосуванням вазоактивних та дегідратуючих препаратів.

Під час проведення лікування препаратом вальпроєвої кислоти у однієї пацієнтки впродовж першої ін'єкції відмічалась трансформація характеру головного болю із одnobічної локалізації в дифузний головний біль (5,6%) та виникнення однократного блювання після інфузії (5,6%), нудота під час першої інфузії спостерігалась у 2 хворих (11,1%), у 16,7% спостерігалась сонливість. Але ці побічні ефекти суттєво не впливали на загальний стан пацієнтів та при застосуванні метоклопраміду зникали.

Проведене нами дослідження показало достовірну ефективність застосування розчину натрію вальпроату під час лікування мігренозного статусу у пацієнтів з різними формами мігрени у вигляді зниження ступеню втрати працездатності та повсякденної активності на протязі 6 – 8 місяців після лікування. Застосування препарату впродовж триденного курсу лікування сприяє зменшенню терміну перебування пацієнта на лікарняному ліжку порівняно з десятиденним курсом лікування традиційними дегідратуючими та седативними препаратами.

ВИСНОВКИ

1. В дисертаційній роботі надано теоретичне обґрунтування наукової задачі, яка полягає в підвищенні ефективності діагностики ускладнених форм мігрени (мігренозний статус та мігренозний інсульт), шляхом комплексного клінічного, нейрофізіологічного, ультразвукового та нейровізуалізаційного методів діагностики; оптимізовано лікувальну тактику хворих з мігренозним статусом.

2. У 68% хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом (10 балів за шкалою ВАШ оцінили 61,54% хворих на мігрень з аурую та 48,65% хворих на мігрень без аури; в 9 балів – 23,08% хворих на мігрень з аурую та 13,51% хворих на мігрень без аури) та у 100% хворих на мігрень, ускладнену мігренозним інфарктом (10 балів за шкалою ВАШ – 77,78% та в 9 балів – 22,22%) спостерігається високий рівень інтенсивності головного болю.

3. Серед хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом: визначається статистично достовірна відмінність показників середньої ЛШК по правій та лівій середнім мозковим артеріям $78,23 \pm 26,27$ см/с ($p=0,04$) і $82,46 \pm 25,01$ см/с ($p=0,007$) відповідно та по базилярній артерії $43,54 \pm 9,45$ см/с ($p=0,004$) у групі хворих на мігрень з аурую порівняно з групою практично здорових; у хворих на мігрень без аури статистично достовірна різниця по показниках середньої ЛШК по правій СМА $77,37 \pm 25,8$ см/с та по БА $42,0 \pm 14,64$ ($p=0,009$ та $0,048$ відповідно). У хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, середня ЛШК достовірно знижується по правій $31,14 \pm 7,67$ ($p=0,017$) та лівій $32,91 \pm 10,17$ ($p=0,05$) хребцевим артеріям порівняно з групою контролю.

4. У хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, спостерігається порушення кореляційних міжпівкульних зв'язків та кореляцій в межах півкулі, що проявляється десинхронізацією в тета-діапазоні, великою питомою вагою міжпівкульних кореляцій в альфа-діапазоні, що вказує на порушення зв'язків між корою та таламо-лімбічними структурами та підвищеним впливом діенцефальних структур в період між нападами.

5. Мігрень, що ускладнена мігренозним статусом супроводжується формування

початкових ознак атрофічного процесу, на яке вказують статистично достовірне збільшення розмірів III шлуночка ($0,44 \pm 0,16$ см, $p = 0,04$) та значення ВКІ 3 ($3,39 \pm 1,19$ см, $p = 0,03$), за даними КТ дослідження.

6. У хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, нейровізуалізаційна картина, за даними МРТ головного мозку, характеризується статистично достовірним збільшенням середньої ширини переднього рогу правого шлуночка ($0,72 \pm 0,03$ см, $p = 0,0028$), середньої ширини переднього рогу лівого шлуночка ($0,74 \pm 0,03$ см, $p = 0,0008$) порівняно з групою контролю та множинними вогнищами гліозу в білій речовині півкуль головного мозку в області базальних гангліїв, середнє число яких становило $1,2 \pm 0,24$, $p = 0,019$, а середнє значення розмірів $0,2 \pm 0,09$ см, $p = 0,03$, що достовірно вище чим в групі контролю.

7. При аналізі клініко-параклінічних показників у хворих на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом, доведено, що виявлені показники церебральної гемодинаміки мають достовірну різницю показників лінійної швидкості кровотоку по правій та лівій середнім мозковим артеріям ($p = 0,001$ та $0,01$ відповідно) та по правій хребцевій артерії ($p = 0,04$) в порівнянні з групою контролю.

8. У хворих на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом, на МРТ зображеннях описано об'ємні вогнища ішемії локалізовані в стовбурових структурах головного мозку (міст та ніжки мозку) середнім об'ємом $1,2 \pm 0,1$ см³, в підкірково-кірковій скроневій, лобній та тім'яній областях справа, середнім об'ємом $9,07 \pm 1,98$ см³ та підкірковій лобній та тім'яній областях зліва, середнім об'ємом $17,15 \pm 12,52$ см³, що відповідає зонам кровопостачання басейну правої та лівої СМА відповідно. Доведено, що у хворих на мігрень, що ускладнена мігрень-індукованим інсультом, множинні вогнища гліозу (середня кількість яких $4,2 \pm 1,6$, $p = 0,0001$, розмір $0,26 \pm 0,1$, $p = 0,0002$) статистично достовірно частіше виявляються чим в групі контролю.

9. Застосування розчину натрію вальпроату у хворих на мігрень під час мігренозного статусу достовірно ефективно покращує стан хворих та знижує ступінь втрати працездатності та повсякденної активності на протязі 6 – 8 місяців після лікування порівняно з традиційною терапією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики ускладнень, які виникають при мігрені, хворі потребують комплексного клінічного, нейрофізіологічного, ультразвукового та нейровізуалізаційного методів діагностики, які дозволяють поліпшити індивідуалізований підхід до лікування.

2. Вивчення показників церебральної гемодинаміки у хворих з ускладненими формами мігрені дає можливість обґрунтувати подальше профілактичне лікування у цієї категорії пацієнтів.

3. Застосування нейровізуалізаційного дослідження (КТ і МРТ головного мозку) дає можливість встановити ранні морфометричні зміни в паренхімі мозку у хворих з мігренозним статусом та своєчасно діагностувати мігрень-індукований інсульт.

4. Застосування інфузійного розчину солі вальпроєвої кислоти (Конвулекс) впродовж триденного курсу для лікування мігренозного статусу сприяє своєчасному його припиненню та покращенню соціальної адаптації пацієнтів.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Мяловицька О. А. Сучасні аспекти епідеміології, патогенезу та лікування мігрені / Мяловицька О. А., Дідкова Ю. П.// Український вісник психоневрології. – 2013. – том 21, № 1 (74) – С. 16–19. (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел, підготовку статті до друку).

2. Мяловицкая Е.А. Особенности клинико-гемодинамических показателей у больных с различными формами мигрени / Мяловицкая Е.А., Дедкова Ю.П.// Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова. – 2014. – том 6, специальный выпуск, С. 355–358. (Здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

3. O. Mialovytska Features of clinic-haemodynamic indexes for patients with the different forms of migraine / O. Mialovytska, Yu. Didkova// Український вісник психоневрології. – 2014. – том 22, № 4 (81) – С. 46–48. (Здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

4. Мяловицька О. А. Сучасні підходи до профілактичного лікування мігренозного статусу / Мяловицька О. А., Дідкова Ю. П.// Український вісник психоневрології. – 2016. – том 24, № 3 (88) – С. 21–23 (Здобувачем проведено підбір і клініко-неврологічне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

5. Мяловицька О. А. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих з різними формами мігрені / Мяловицька О. А., Дідкова Ю. П.// Український вісник психоневрології. – 2017. – том 25, №. 3 (92) – С. 99–105 (Здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

6. Дідкова Ю. П. Особливості профілактичного лікування у пацієнтів з різними формами мігрені, що ускладнена мігренозним статусом / Дідкова Ю.П.// Ліки України плюс. – 2017. – № 4 (33) – С. 34–36

7. Мяловицкая Е.А. Клинические и гемодинамические особенности у больных с различными формами мигрени, осложненной мигренозным статусом / Мяловицкая Е.А., Дедкова Ю.П.// Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – том 7, №.3 – С. 575–582 (Здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

Патент

Патент на корисну модель № 106429 «Спосіб лікування хворих з ускладненими формами мігрені» Дідкова Ю.П. від 25.04.2016

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Мяловицкая Е.А. «Эффективность лечения конвулексом у больных мигренозного статуса» / Мяловицкая Е.А., Дедкова Ю.П.// Всероссийская научно-практическая конференция «Сосудистые заболевания нервной системы», 27 – 28.09.2011 р.: материалы. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 67–68 (Здобувачем проведено

підбір і клініко-неврологічне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку тез до друку).

2. Мяловицька О.А. «Вивчення ефективності конвулексу для лікування мігренозного статусу» / Мяловицька О.А., Дідкова Ю.П.// Матеріали восьмої міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток наукових досліджень 2012», 19 – 21.11.2012 р. – Полтава, 2012. – С.44–45 (Здобувачем проведено підбір і клініко-неврологічне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку тез до друку).

3. Мяловицька О. А. Особливості профілактичного лікування пацієнтів з мігренью, що ускладнена залізодефіцитною анемією / Мяловицька О. А., Дідкова Ю. П.// Матеріали науково-практичної конференції «Впровадження вітчизняних розробок у діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи», 22 – 23.09.2016, Київ. Український неврологічний журнал. – 2016. – №3 (40) – С. 76. (Здобувачем проведено підбір і клініко-неврологічне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку тез до друку).

4. Мяловицька О. А. Клініко-нейровізуалізаційне співставлення у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом / Мяловицька О. А., Дідкова Ю. П.// Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи», 12 – 13.10.2017, Київ. Український неврологічний журнал. – 2017. – №3 - С. 70. (Здобувачем проведено підбір і клініко-неврологічне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку тез до друку).

5. Didkova Yuliia P. Assessment of Convulex® efficacy in the treatment of status migrainosus / Didkova Yuliia P., Mialovytska Olena A.// 1st Congress of the European Academy of Neurology, 20-23 June 2015. – Berlin, 2015. – P. 703 (Здобувачем проведено підбір і клініко-неврологічне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Дідкова Ю. П. Клініко-нейрофізіологічна, нейровізуалізаційна та гемодинамічна характеристика ускладнень мігрені (мігренозний статус та мігрень-індукований інсульт). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», Харків, 2019.

У дисертації на підставі неврологічних, гемодинамічних, нейфізіологічних та нейровізуалізаційних обстежень хворих визначені особливості клінічного перебігу ускладнених форм мігрені: мігренозного статусу та мігрень-індукованого інсульту.

Серед обстежених хворих з ускладненими формами мігрені діагностовано високий рівень інтенсивності головного болю за шкалою ВАШ та виражену втрату соціальної адаптації за шкалою MIDAS.

В ході роботи виявлено, що не залежно від форми мігрені, ускладненої мігренозним статусом, стан гемодинаміки в басейні середніх мозкових артерій та по базилярній артерії суттєво відрізняється від таких показників в контрольній групі, що

вказує на наявність зриву їх компенсації в період між нападами.

На основі даних нейровізуалізаційних обстежень виявлено характерне формування ознак атрофічного процесу та дрібновогнищевих зон гліозу та формування хронічної дизрезорбтивної гідроцефалії.

В роботі вперше показано кореляційний зв'язок між виявленими змінами показників гемодинаміки в період між нападами мігренозного болю, вогнищевими змінами речовини головного мозку та наявністю транзиторної неврологічної симптоматики під час мігренозного статусу.

У разі аналізу ЕЕГ-картування у пацієнтів з мігренозним статусом виявлено десинхронізацію в тета-діапазоні, яка посилювалась після ритмічної фотостимуляції та переважання питомої ваги міжпівкульних кореляцій в альфа-діапазоні. Виявлені зміни можуть вказувати на порушення зв'язків між корою та таламо-лімбічними структурами.

В роботі вперше описано клінічну картину, виявлені нейровізуалізаційні та гемодинамічні зміни у хворих з мігрень-індукованим інсультом.

Проведене нами дослідження показало достовірну ефективність застосування розчину натрію вальпроату під час лікування мігренозного статусу хворих на мігрень у вигляді зниження ступеню втрати працездатності та повсякденної активності на протязі 6 – 8 місяців після лікування.

Ключові слова: мігренозний статус, мігрень-індукований інсульт, вальпроат натрія.

АННОТАЦИЯ

Дедкова Ю. П. Клинико-нейрофизиологическая, нейровизуализационная и гемодинамическая характеристика осложненных мигрени (мигренозный статус и мигрень-индуцированный инсульт). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. - ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», Харьков, 2019.

В диссертации на основании неврологических, гемодинамических, нейрофизиологических и нейровизуализационных обследований больных, установлены особенности клинического течения осложненных форм мигрени: мигренозного статуса и мигрень-индуцированного инсульта.

Среди обследованных больных с осложненными формами мигрени, диагностировано высокий уровень интенсивности головной боли по шкале ВАШ и выраженную потерю социальной адаптации по шкале MIDAS.

В ходе работы выявлено, что не зависимо от формы мигрени осложненной мигренозным статусом, состояние гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий и по базилярной артерии существенно отличается от таких же показателей в группе контроля, это показывает на наличие срыва компенсации в период между приступами.

На основании данных нейровизуализационных обследований выявлено характерное формирование признаков атрофического процесса и мелкоочаговых зон глии, а также формирование хронической дизрезорбционной гидроцефалии.

В работе впервые показано корреляционные связи между выявленными изменениями показателей гемодинамики в период между приступами мигренозной боли, очаговыми изменениями вещества головного мозга и наличием транзиторной неврологической симптоматики вовремя мигренозного статуса.

В следствии анализа ЭЭГ-картирования у пациентов с мигренозным статусом выявлено десинхронизацию в тета-диапазоне, которая усиливалась после ритмической фотостимуляции и преобладание удельного веса межполушарных корреляций в альфа-диапазоне. Выявленные изменения могут указывать на нарушение связей между корой и таламо-лимбическими структурами.

В работе впервые описано клиническую картину, выявлены нейровизуализационные и гемодинамические изменения у мольных с мигрень-индуцированным инсультом.

Проведенное нами исследование показало достоверную эффективность применения раствора натрия вальпроата во время лечения мигренозного статуса у больных с мигренью в виде снижения степени потери трудоспособности та повседневной активности в течении 6 – 8 месяцев после лечения.

Ключевые слова: мигренозный статус, мигрень-индуцированный инсульт, вальпроат натрия.

SUMMARY

Didkova Iu. P. Clinical-neurophysiological, neuroimaging and hemodynamic characteristics of migraine complications (status migrainosus and migraine-induced stroke). – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.15 - nervous diseases. – GA «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology, Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkov, 2019.

In the dissertation on the basis of neurological, hemodynamic, nephysiological and neuroimaging examinations of patients we have determined features of the clinical course of complicated forms of migraine: status migrainosus and migraine-induced stroke.

Among the examined patients with complicated forms of migraine, a high level of headache intensity was diagnosed on the VAS scale and a marked loss of social adaptation on the MIDAS scale.

During the course of the work, it was found that regardless of the type of migraine complicated by migraine status, the state of hemodynamics in the basin of the middle cerebral arteries and in the basilar artery significantly differs from those in the control group, indicating the failure of their compensation in the period between the attacks.

On the basis of data of neuroimaging examinations, characteristic formation of signs of atrophic process and minor nodal zones of gliosis and formation of chronic disresorptive hydrocephaly were revealed.

During the study for the first time the correlation between the revealed changes in hemodynamic parameters in the period between attacks of migraine pain, focal changes of the brain substance and the presence of transient neurological symptoms during migraine status is shown.

In the case of an EEG mapping analysis in patients with migraine status, desynchronization was detected in the theta range, which intensified after rhythmic photostimulation and the predominance of the proportion of interhemisphere correlations in the alpha range. The revealed changes may indicate a violation of the relationship between the cerebral cortex and thalamic-limbic structures.

In the work, the clinical picture was first described, neuroimaging and hemodynamic changes were detected in patients with migraine-induced stroke.

Our study showed that the use of sodium solution of valproate in the treatment of status migrainosus in patients with different forms of migraine is statistically significantly and lead to reducing the degree of disability and daily activity during 6 - 8 months after treatment.

Key words: status migrainosus, migraine-induced stroke, sodium solution of valproate.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА – базилярна артерія
ВАШ – Візуальна Аналогова Шкала
ВКІ – вентрикуло краніальний індекс
ДІ – довірчий індекс
ЕЕГ – електроенцефалограма
ЗСА – зовнішня сонна артерія
КІМ – комплекс інтима медіа
КТ – комп’ютерна томографія
ЛШК – лінійна швидкість кровотоку
MIDAS – Migraine Disability Assessment
МРТ – магніторезонансна томографія
МТГФР - метилентетрагідрофолат редуктаза
OR – odds ratio (коефіцієнт шансів)
СМА – середня мозкова артерія
ХА – хребцева артерія
ЦНС – центральна нервова система
RI – індекс резистентності
5-НТ – 5-hydroxytryptamine (серотонін)