

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Нестеровский Ю.Е., Шипилова Е.М., Заваденко Н.Н.

## Роль перинатальных факторов в генезе первичных головных болей у детей и взрослых

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Как у детей, так и у взрослых мигрень и головная боль напряжения (ГБН) являются наиболее часто встречающимися первичными головными болями, ими страдают около 15% и 21% населения мира соответственно. В генезе первичных головных болей (ПГБ) традиционно рассматривается роль генетических, социально-психологических, гормональных факторов. Очевидно, что в формировании патофизиологической основы ПГБ участвуют нейробиологические факторы (раннее повреждение центральной нервной системы, генетическая предрасположенность), которые взаимодействуют с комплексом других факторов, в том числе внешних (социально-психологических), приводя к изменениям механизмов боли как на периферическом, так и на центральном уровнях.

В статье представлены современные данные о влиянии пре- и перинатальных факторов на риск развития ПГБ. Анализируются факторы риска развития мигрени у детей и взрослых: задержка внутриутробного развития, курение и употребление алкоголя матерями во время беременности. Рассматривается связь между проявлениями повышенной возбудимости у детей в первые 6 мес и развитием ПГБ в последующие периоды жизни. Приводятся данные сопоставления результатов оценки раннего анамнеза в клинических группах пациентов с частыми эпизодическими и хроническими ГБН. Рассматриваются возможные механизмы функциональных нарушений нервной системы, приводящие к возникновению ПГБ.

Необходимо продолжение исследований, посвящённых роли перинатальных факторов в генезе ПГБ, для уточнения прогноза в отношении возможной хронизации болевых синдромов, а также разработки дифференцированных подходов к выбору тактики лечения пациентов.

**Ключевые слова:** мигрень; головная боль напряжения; дети; подростки; нейробиологическая основа; патофизиологические механизмы; перинатальные повреждения мозга

**Для цитирования:** Нестеровский Ю.Е., Шипилова Е.М., Заваденко Н.Н. Роль перинатальных факторов в генезе первичных головных болей у детей и взрослых. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(1): 35–41. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-35-41>

**Для корреспонденции:** Нестеровский Юрий Евгеньевич, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: [yenest@bk.ru](mailto:yenest@bk.ru)

### Участие авторов:

Нестеровский Ю.Е. концепция, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Шипилова Е.М. работа с литературой, написание текста.

Заваденко Н.Н. написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.01.2022

Принята к печати 22.02.2022

Опубликована 30.03.2022

Yuriy E. Nesterovskiy, Elena M. Shypilova, Nikolay N. Zavadenko

## The role of perinatal factors in the development of primary headaches in children

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

In both children and adult patients, migraine and tension type headache (TTH) are the most common primary headaches, they affect about 15% and 21% of the world's population, respectively. The role of genetic, psychosocial, hormonal factors is traditionally considered in the genesis of primary headaches. Obviously, neurobiological factors including early brain damage, genetic predisposition are involved in the formation of the pathophysiological basis of primary headaches, which interact with a complex of other factors, including external (psychosocial) factors, leading to changes in the pain mechanisms both at the peripheral and central levels.

The literature review presents up-to-date data on the influence of pre- and perinatal factors on the risk of developing primary headaches. Intrauterine growth retardation, smoking and alcohol consumption by mothers during pregnancy are analyzed as risk factors for the development of migraine in children. The connection between the manifestations of increased neuroexcitability in children in the first 6 months with the development of primary headaches in subsequent periods of life is considered.

The data of comparison of the results of the assessment of early anamnesis in clinical groups of patients with frequent episodic and chronic TTH are presented.

The review examines the possible mechanisms of functional disorders of the nervous system that lead to the occurrence of primary headaches in the future.

It is necessary to continue research on the role of perinatal factors in the genesis of primary headaches, to clarify the prognosis regarding the possible chronization of pain syndromes and develop differentiated approaches to the treatment tactics for these patients.

**Keywords:** *migraine; tension type headache; children; adolescents; neurobiological basis; pathophysiological mechanisms; perinatal brain damages*

**For citation:** Nesterovskiy Yu.E., Shypilova E.M., Zavadenko N.N. The role of perinatal factors in the development of primary headaches in children. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal, Russian Journal)*. 2022; 3(1): 35–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-35-41>

**For correspondence:** Yuriy E. Nesterovskiy, assistant professor, Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department named after academician L.O. Badalian, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation. E-mail: [yenest@bk.ru](mailto:yenest@bk.ru)

**Information about authors:**

Nesterovskiy Yu.E. <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>

Shypilova E.M. <https://orcid.org/0000-0002-8104-0068>

Zavadenko N.N. <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

**Contribution:**

Nesterovskiy Yu.E. the concept, writing the text, approval of the final version of the article.

Shypilova E.M. working with literature, writing the text.

Zavadenko N.N. writing the text.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: January 14, 2021

Accepted: February 22, 2022

Published: March 30, 2022

## Введение

Как у детей, так и среди взрослых пациентов мигрень и головная боль напряжения (ГБН) являются наиболее часто встречающимися первичными головными болями (ПГБ), ими страдают, соответственно, около 15% и 21% населения мира [1]. Головные боли как у взрослых, так и у детей и подростков негативно влияют на качество жизни, успешность обучения и социальное функционирование [2]. Многие исследователи склоняются к точке зрения, что риск развития как мигрени, так и ГБН может быть связан с определёнными предрасполагающими генетическими факторами, составляющими до 40–50% риска [3] с преобладанием полигенных форм. Кроме того, установлена важная роль в возникновении ПГБ ряда условий образа жизни и социально-психологических факторов [4–9], а при мигрени также выявлена определённая роль женских половых гормонов [10, 11]. Значительный интерес представляет вопрос о связи между развитием ПГБ и перенесёнными неблагоприятными перинатальными воздействиями.

К настоящему времени достаточно подробно изучена роль в генезе различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) пре- и интранатальных патологических факторов, таких как детский церебральный паралич, эпилепсия, нарушения нервно-психического развития. Представляют интерес несколько публикаций по изучению влияния пре- и перинатальных факторов на риск развития ПГБ. Часть исследований посвящена выявлению связи между задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода и возникновением ПГБ.

Под ЗВУР понимают хроническое расстройство питания плода/новорождённого, приводящее к замедлению его роста и развития (массы, длины тела и др.) по сравнению с соответствующими гестационному возрасту антропометрическими показателями [12, 13]. ЗВУР традиционно определяется как сниженная масса тела при рождении — ниже 10-го

процентиля с учётом гестационного возраста и пола, диагностируется при 9% беременностей в развитых странах и в 6 раз чаще — в развивающихся странах [12–14]. Причины ЗВУР различны, могут быть разделены на 4 основные группы (материнские, плацентарные, плодовые и генетические) и часто включают инфекции, многоплодие, хромосомные аномалии, нарушения питания матери и другие неблагоприятные условия жизни. Несмотря на многообразие патфизиологических механизмов ЗВУР, основным является плацентарная недостаточность, приводящая к снижению маточно-плацентарной перфузии и питания плода. ЗВУР является причиной как краткосрочных, так и долговременных задержек развития ЦНС и нарушений формирования когнитивных функций [14], а также может быть ассоциирована с появлением поздних соматических расстройств, таких как диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [15, 16].

## Роль перинатальных факторов в генезе мигрени

Исследование К.Е. Waldie и соавт. [17] посвящено оценке влияния ЗВУР на возникновение мигрени у 11-летних детей. Согласно полученным результатам не было обнаружено чёткой связи развития мигрени с перенесённой ЗВУР. Но стоит отметить, что когорта включала ограниченную возрастную группу, а манифестация мигрени, особенно у девочек, чаще приходится на более старший возраст.

Более объёмному изучению данной проблемы посвящена публикация S. Vørte и соавт. [18]. На основании популяционного исследования состояния здоровья жителей региона Нур-Трёнделаг в Норвегии были отобраны 7354 человека, для которых имелась полная анамнестическая информация, включая данные о массе тела и гестационном возрасте при рождении. Средний возраст участников исследова-

ния составил 32,2 (19,2–41,4) года. Из них отобрали пациентов с мигренью, частыми ГБН и лиц без головной боли (всего 6218 человек). Диагноз устанавливался на основании опросника, позволяющего провести дифференциальный диагноз головной боли. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении по данным Норвежского медицинского реестра рождений: 1-я группа — показатели развития соответствовали гестационному возрасту (10–90-й перцентиль), 2-я — малая ЗВУР (3–10-й перцентиль), 3-я — умеренная/выраженная ЗВУР (ниже 3-го перцентиль). Для расчёта коэффициента вероятности с 95% доверительными интервалами для мигрени и ГБН применяли бинарную логистическую регрессию. Для более точного анализа данных пациенты с врождёнными пороками развития, краснухой у матери во время беременности и пациенты из многоплодных беременностей, а также рождённые до 20-й и после 44-й недель гестации были исключены из исследования.

По результатам исследования установлено, что наличие ЗВУР связано с увеличением вероятности развития мигрени у мужчин ( $p < 0,001$ ). Данная взаимосвязь наиболее чётко прослеживалась в группе пациентов, родившихся с выраженной ЗВУР: у них вероятность мигрени во взрослом возрасте была почти в 3 раза выше, чем в группе без ЗВУР ( $p < 0,001$ ). Исследование не выявило четкой связи между ЗВУР и мигренью у женщин ( $p = 0,20$ ), а также между ЗВУР и частыми ГБН ( $p = 0,051$ ) [18].

Полученные результаты могут объясняться тем, что плоды женского и мужского пола по-разному реагируют на неблагоприятные внутриутробные факторы. Плод женского пола, вероятно, более адекватно реагирует на асфиксию, с более высоким высвобождением катехоламинов и меньшим риском неврологических осложнений, тогда как плод мужского пола более уязвим к внутриутробной гипоксии, что может иметь более серьёзные последствия для развивающегося мозга, в частности, в виде замедления процессов миелинизации, уменьшения числа синапсов и изменения морфологии дендритов, нарушения формирования связей в префронтальных отделах коры головного мозга и лимбической системе, а это крайне важно для развития функций контроля поведения и адекватных эмоционально-адаптивных реакций на внешние раздражители [14]. По данным исследований на животных с ЗВУР выявляются изменения уровня нейромедиаторов в различных отделах мозга с преобладанием повышенной возбуждающей глутаматергической активности и снижением тормозящей ГАМК-ергической активности, в дополнение к повышению уровней дофамина, норадреналина и серотонина [19–21]. Возможно, наличие сходных процессов у новорождённых с ЗВУР может влиять на формирование мигрени в более старшем возрасте [18].

В публикации V. Guidetti и соавт. [22] рассматривается связь между проявлениями повышенной возбудимости у детей в первые 6 мес с появлением головных болей в последующие периоды жизни. На протяжении 10 лет наблюдали 102 доношенных новорождённых, у которых отмечались признаки повышения возбудимости ЦНС в первые 6 мес жизни, и 80 новорождённых без признаков повышения возбудимости ЦНС. Из 102 детей 1-й группы у 54 (52,9%) развились мигренозные головные боли, у 66 (64,5%) отмечались периодические синдромы, ассоциированные с мигренью, а в контрольной группе новорождённых головные боли развились только у 12 (15%) детей, периодические синдромы — у 10 (12,5%). С помощью опросников выявлено, что у детей с мигренью чаще наблюдались гиперактивное поведение, повышенная отвлекаемость, снижение усидчивости и порога устойчивости к нагрузкам, а также слабая способность адаптации к изменяющимся внешним условиям. Средний возраст появления головной боли составил 7 лет, и, как отмечают многие исследователи, именно в этом возрасте ребёнок испытывает различные нарастающие стрессовые факторы в связи с началом обучения в школе, изменением режима дня, увеличением различных нагрузок (социальной, когнитивной и др.) [22].

Следует заметить, что симптомы повышения возбудимости ЦНС на 1-м году жизни могут являться признаком перенесённых интранатальных ишемически-гипоксических повреждений, которые в дальнейшем негативно влияют на формирование регуляторных систем мозга и приводят к развитию функциональных заболеваний нервной системы. В исследовании Л.Г. Хачатрян и соавт. [23] проанализированы данные катамнестического наблюдения на протяжении 7–15 лет у 398 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет, перенесших перинатальное поражение ЦНС. Из общей группы пациентов были выделены 168 (42,2%) детей с функциональными расстройствами нервной системы в возрасте 4–12 лет. В данной группе пациентов у 34,5% были диагностированы ГБН наряду с другими заболеваниями ЦНС (нарушения сна, энурез, тики, тревожно-фобические расстройства) [23].

В других публикациях рассматриваются такие факторы риска развития головных болей у детей, как курение и употребление алкоголя матерями во время беременности [24]. Установлено, что активное и пассивное курение во время беременности значительно повышает риск развития хронической ежедневной головной боли. Употребление алкоголя беременными также увеличивает вероятность развития ежедневной головной боли у детей более чем в 2 раза. При этом влияние пренатального воздействия никотина и алкоголя на вероятность возникновения эпизодических головных болей чётко не установлено [24].

## Роль перинатальных факторов в генезе ГБН

В работе Е.М. Шипиловой [25], выполненной на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова, обследовано 150 детей в возрасте 8–16 лет с частыми эпизодическими и хроническими ГБН, проведён подробный анализ анамнестических сведений, которые могли указывать на перенесённое ранее повреждение ЦНС, включая отягощённый акушерский анамнез матерей, патологию течения беременности, периода новорождённости, неврологические нарушения на 1-м году жизни.

Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез отмечался у 68 (45,3%) матерей пациентов. Гинекологическая патология, предшествовавшая беременности, характеризовалась повторными искусственными абортми у 20 (13,3%) женщин, самопроизвольными (чаще повторными) абортми — у 10 (6,7%). Вредные привычки в период беременности имели место у 9 (6,0%) женщин: у 5,3% — курение и у 0,7% — употребление алкоголя.

Патология течения беременности имела место в 81 (54,0%) случае. Наиболее часто (38,7%) беременность сопровождалась ранним токсикозом, гестоз отмечался у 10 (6,7%) женщин, при этом токсикоз в течение всей беременности был у 4 (2,7%) женщин. У 27,3% матерей беременность протекала с угрозой прерывания. Анемия во время беременности отмечалась у 10,7% женщин. Гестационный сахарный диабет зарегистрирован у 9 (6,0%) женщин.

Патология периода родов выявлена у 82 (54,7%) женщин. Преждевременное излитие околоплодных вод произошло у 25 (16,7%) женщин, длительный безводный промежуток отмечался у 13 (8,7%) женщин, слабость родовой деятельности зарегистрирована в 22 (14,7%) случаев. Родостимуляция проводилась у 37 (24,7%) рожениц, акушерское пособие применялось в 27 (18,0%) случаев. Быстрыми были роды у 15 (10%) женщин. Роды крупным плодом были в 8 (5,3%) случаев. Роды путём кесарева сечения проводились в 20 (13,3%) случаев, из них плановое кесарево сечение — в 14 (9,3%), экстренное — в 6 (4,0%).

Преждевременно, на сроках 34–37 нед беременности, родились 11 (7,3%) детей, из них на сроке 29–31 нед — 1 ребёнок, на сроке 32–33 нед — 3 (2%), на сроке 34–36 нед — 7 (4,7%). От перенесённой беременности и запоздалых родов на 41–43-й неделе родилось 8 (5,3%) детей.

Патология периода новорождённости в группе детей с ГБН выявлена у 57 (38,0%), в том числе морфофункциональная незрелость — у 14 (9,3%), внутриутробная гипотрофия (ЗВУР) — у 12 (8,0%), церебральная ишемия 1-й степени — у 32 (21,3%), церебральная ишемия 2-й степени — у 8 (5,3%), церебральная ишемия 3-й степени — у 1 (0,7%), внутрижелудочковое

кровоизлияние 1-й степени — у 10 (6,7%), внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени — у 2 (1,3%), родовая травма в виде кефалогематомы — у 4 (2,7%). Внутриутробные инфекции выявлены у 7 (4,7%) детей, синдром дыхательных расстройств — у 14 (9,3%) новорождённых. Конъюгационная желтуха периода новорождённых наблюдалась у 24 (16%) детей, анемию перенесли 4 (2,7%) ребенка.

Неврологические нарушения на 1-м году жизни наблюдались у 67 (44,7%) детей, но во всех случаях они не носили тяжёлого характера. Синдром двигательных нарушений отмечался у 28 (18,7%) детей, задержка темпов психомоторного развития — у 16 (10,7%). Синдром гипервозбудимости наблюдался у 37 (24,7%) детей, синдром внутрочерепной гипертензии — у 4 (2,7%), синдром вегетативной дисфункции — у 40 (26,7%).

Сопоставление результатов оценки раннего анамнеза в клинических группах пациентов с частыми эпизодическими ГБН и хроническими ГБН показало во 2-й группе более высокую частоту случаев отягощённого акушерского анамнеза у матерей (40,7% и 52,5% соответственно), патологии течения беременности (51,6% и 57,6%), патологии в период родов (50,5% и 61,0%), а также сочетания патологии беременности и родов (34,1% и 49,2%), однако данные различия не достигали значимого уровня ( $p > 0,05$ ).

При этом между двумя этими группами пациентов были выявлены статистически достоверные различия ( $p < 0,01$ ) по частоте встречаемости патологических состояний периода новорождённости (27,5% среди пациентов с частыми эпизодическими ГБН в сравнении с 54,2% с хроническими ГБН), а также выявлявшихся неврологических нарушений на 1-м году жизни (35,2% и 59,3% соответственно). Обобщенные данные приведены в **таблице**.

Проведённый анализ данных выявил высокую распространённость патологии течения беременности (54%) и родов (54,7%) у пациентов с ГБН. Важным является тот факт, что у пациентов с хроническими ГБН достоверно чаще выявлялась патология периода новорождённости (у 54,2%) и неврологические нарушения на 1-м году жизни (59,3%), что свидетельствует о более существенном воздействии на ЦНС неблагоприятных перинатальных факторов у больных данной группы.

Процент детей с морфофункциональной незрелостью (9,3%) и внутриутробной гипотрофией (8,0%) был менее значительным, но также более высоким в группе пациентов с хроническими ГБН по сравнению с частыми эпизодическими ГБН (соответственно, 10,2% против 6,6% и 11,9% против 7,7%) [25].

Средний возраст дебюта ГБН среди 150 обследованных пациентов составил  $8,8 \pm 2,5$  года. Примечательно, что при хронических ГБН заболевание начиналось достоверно раньше — в  $7,9 \pm 2,3$  года, чем при частых эпизодических ГБН, —  $9,3 \pm 2,5$  года ( $p < 0,001$ )

**Результаты анализа данных раннего анамнеза у 150 детей и подростков с ГБН — частыми эпизодическими (ЧЭГБН) и хроническими (ХГБН) [25]**  
**Results of the analysis of early history data in 150 children and adolescents with TTH — frequent episodic (FETTH) and chronic (CHTTH) [25]**

Патологические состояния Pathological states	Все пациенты All patients (n = 150)		Пациенты с ЧЭГБН Patients with FETTH (n = 91)		Пациенты с ХГБН Patients with CHTTH (n = 59)	
	n	частота встречаемости, % prevalence, %	n	частота встречаемости, % prevalence, %	n	частота встречаемости, % prevalence, %
Отягощённый акушерский анамнез матерей Unfavourable obstetric anamnesis in mothers	68	45.3	37	40.7	31	52.5
Нарушения течения беременности Pregnancy disorders	81	54.0	47	51.6	34	57.6
Нарушения в период родов Violations of the course of labour	82	54.7	46	50.5	36	61.0
Сочетание патологии беременности и родов Combination of pregnancy and labour disorders	60	40.0	31	34.1	29	49.2
Патология периода новорождённости Disorders of the neonatal period	57	38.0	25	27.5	32	54.2*
Неврологические нарушения на 1-м году жизни Neurological disorders during the 1 <sup>st</sup> year of life	67	44.7	32	35.2	35	59.3*

**Примечание.** \* $p < 0,01$  по сравнению с пациентами с ЧЭГБН.  
**Note.** \* $p < 0.01$  compared to FETTH patients.

[25]. Поскольку первые проявления ГБН могут наблюдаться в детском и подростковом возрасте, представляется необходимым определение факторов риска заболевания и их учёт уже при начальном планировании терапевтических мероприятий.

### Заключение

Подводя итог анализу опубликованных данных, можно заключить, что различные перенесённые перинатальные повреждения мозга могут влиять на возникновение ПГБ в последующие периоды жизни. Очевидно, в формировании патофизиологической основы ПГБ участвуют нейробиологические факторы (раннее органическое повреждение ЦНС, генетическая предрасположенность), которые взаимодействуют с комплексом других факторов, в том числе внешних (социально-психологических) факторов, приводя к изменениям механизмов боли как на периферическом, так и на центральном уровнях. Неблагоприятное действие плацентарной недостаточности, токсических и ишемически-гипоксических повреждений во время беременности и родов могут нарушать процессы созревания ЦНС, запускать изменения патологического характера на уровне нервно-рефлекторной регуляции, нейромедиаторных систем, что может проявляться повышением возбудимости ЦНС, задержкой формирования регуляторных функций мозга. Всё это приводит к значительному снижению адаптационных возможностей и устойчивости нервной системы к повседневным нагрузкам

и стрессовым факторам, которые выступают в качестве триггеров головной боли. Возможно, неблагоприятные перинатальные факторы приводят к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга. Повышение возбудимости сенсорных нейронов в ЦНС способствует тому, что они начинают активироваться при поступлении неболевых стимулов, что лежит в основе возникновения феномена центральной сенситизации, часто выявляемого у пациентов с хроническими ГБН.

Необходимо продолжение исследований, посвящённых роли перинатальных факторов в генезе ПГБ, для уточнения прогноза в отношении возможной хронизации болевых синдромов, а также разработки дифференцированных подходов к выбору тактики лечения этих пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2163–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Заваденко Н.Н., Шипилова Е.М., Нестеровский Ю.Е., Заваденко А.Н. Головная боль напряжения — болезнь детей, подростков и взрослых. *Терапия*. 2021; 7(5): 66–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.5.66-76>
- Nielsen C.S., Knudsen G.P., Steingrimsdottir O.A. Twin studies of pain. *Clin. Genet*. 2012; 82(4): 331–40. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01938.x>
- Ashina S., Bendtsen L., Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep*. 2005; 9(6): 415–22. <https://doi.org/10.1007/s11916-005-0021-8>

5. Dyb G., Stensland S., Zwart J.A. Psychiatric comorbidity in childhood and adolescence headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 2015; 19(3): 5. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0479-y>
6. Tietjen G.E., Peterlin B.L. Childhood abuse and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache.* 2011; 51(6): 869–79. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01906.x>
7. Aamodt A.H., Stovner L.J., Hagen K., Brathen G., Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The HeadHUNT Study. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(11): 1233–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01492.x>
8. Robberstad L., Dyb G., Hagen K., Stovner L.J., Holmen T.L., Zwart J.A. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology.* 2010; 75(8): 712–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee244>
9. Peterlin B.L., Nijjar S.S., Tietjen G.E. Post-traumatic stress disorder and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache.* 2011; 51(6): 860–8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01907.x>
10. Vetvik K.G., MacGregor E.A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017; 16(1): 76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9)
11. Sacco S., Ricci S., Degan D., Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J. Headache Pain.* 2012; 13(3): 177–89. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0424-y>
12. Белоусова Т.В., Андришина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. *Лечащий врач.* 2018; (9): 50–9.
13. Battaglia F.C., Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.* 1967; 71(2): 159–63. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80066-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80066-0)
14. Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J. Physiol.* 2016; 594(4): 807–23. <https://doi.org/10.1113/JP271402>
15. Roth C.L., Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA). *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13(2): 129–40. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9212-x>
16. Demicheva E., Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn. Ther.* 2014; 36(2): 143–53. <https://doi.org/10.1159/000353633>
17. Waldie K.E., Thompson J.M., Mia Y., Murphy R., Wall C., Mitchell E.A. Risk factors for migraine and tension-type headache in 11-year-old children. *J. Headache Pain.* 2014; 15(1): 60. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-60>
18. Børte S., Winsvold B.S., Stensland S.Ø., Småstuen M.C., Zwart J.A. The effect of foetal growth restriction on the development of migraine and tension-type headache in adulthood. The HUNT Study. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175908>
19. Hernández-Andrade E., Cortés-Camberos A.J., Díaz N.F., Flores-Herrera H., García-López G., González-Jiménez M., et al. Altered levels of brain neurotransmitter from new born rabbits with intrauterine restriction. *Neurosci. Lett.* 2015; 584: 60–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.09.051>
20. Minkowski A., Chanez C., Priam M., Flexor M.A., Hamon M., Bourgoin S., et al. Long lasting effects of intrauterine malnutrition on neurotransmitters metabolism in the brain of developing rats. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1981; 77: 643–60.
21. Jensen A., Klonne H.J., Detmer A., Carter A.M. Catecholamine and serotonin concentrations in fetal guinea-pig brain: relation to regional cerebral blood flow and oxygen delivery in the growth-restricted fetus. *Reprod. Fertil. Dev.* 1996; 8(3): 355–64. <https://doi.org/10.1071/rd9960355>
22. Guidetti V., Ottaviano S., Pagliarini M. Childhood headache risk: warning signs and symptoms present during the first six months of life. *Cephalalgia.* 1984; 4(4): 236–42. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1984.0404237.x>
23. Хачатрян Л.Г., Максимова М.С., Ожегова И.Ю., Белоусова Н.А. Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей. *Русский медицинский журнал.* 2016; 24(6): 373–5.
24. Arruda M.A., Guidetti V., Galli F., Albuquerque R.C., Bigal M.E. Prenatal exposure to tobacco and alcohol are associated with chronic daily headaches at childhood: A population-based study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011; 69(1): 27–33. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000100007>
25. Шипилова Е.М. Исследование эффективности методов лечения головной боли напряженного типа у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2020.

## REFERENCES

1. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380(9859): 2163–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
2. Zavadenko N.N., Shipilova E.M., Nesterovskiy Yu.E., Zavadenko A.N. Tension-type headache – the disease of children, adolescents and adults. *Terapiya.* 2021; 7(5): 66–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.5.66-76> (in Russian)
3. Nielsen C.S., Knudsen G.P., Steingrimsdottir O.A. Twin studies of pain. *Clin. Genet.* 2012; 82(4): 331–40. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01938.x>
4. Ashina S., Bendtsen L., Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 2005; 9(6): 415–22. <https://doi.org/10.1007/s11916-005-0021-8>
5. Dyb G., Stensland S., Zwart J.A. Psychiatric comorbidity in childhood and adolescence headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 2015; 19(3): 5. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0479-y>
6. Tietjen G.E., Peterlin B.L. Childhood abuse and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache.* 2011; 51(6): 869–79. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01906.x>
7. Aamodt A.H., Stovner L.J., Hagen K., Brathen G., Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The HeadHUNT Study. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(11): 1233–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01492.x>
8. Robberstad L., Dyb G., Hagen K., Stovner L.J., Holmen T.L., Zwart J.A. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology.* 2010; 75(8): 712–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee244>
9. Peterlin B.L., Nijjar S.S., Tietjen G.E. Post-traumatic stress disorder and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache.* 2011; 51(6): 860–8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01907.x>
10. Vetvik K.G., MacGregor E.A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017; 16(1): 76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9)
11. Sacco S., Ricci S., Degan D., Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J. Headache Pain.* 2012; 13(3): 177–89. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0424-y>
12. Белоусова Т.В., Андришина И.В. Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. Contemporary feeding approaches for infants. *Sovremennye podkhody k vskarmlyvaniyu detey. Lechashchiy vrach.* 2018; (9): 50–9. (in Russian)
13. Battaglia F.C., Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.* 1967; 71(2): 159–63. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80066-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80066-0)
14. Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J. Physiol.* 2016; 594(4): 807–23. <https://doi.org/10.1113/JP271402>
15. Roth C.L., Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty.

- ty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA). *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13(2): 129–40. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9212-x>
16. Demicheva E., Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn. Ther.* 2014; 36(2): 143–53. <https://doi.org/10.1159/000353633>
  17. Waldie K.E., Thompson J.M., Mia Y., Murphy R., Wall C., Mitchell E.A. Risk factors for migraine and tension-type headache in 11-year-old children. *J. Headache Pain.* 2014; 15(1): 60. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-60>
  18. Borte S., Winsvold B.S., Stensland S.Ø., Småstuen M.C., Zwart J.A. The effect of foetal growth restriction on the development of migraine and tension-type headache in adulthood. The HUNT Study. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175908>
  19. Hernández-Andrade E., Cortés-Camberos A.J., Díaz N.F., Flores-Herrera H., García-López G., González-Jiménez M., et al. Altered levels of brain neurotransmitter from new born rabbits with intrauterine restriction. *Neurosci. Lett.* 2015; 584: 60–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.09.051>
  20. Minkowski A., Chanez C., Priam M., Flexor M.A., Hamon M., Bourgoin S., et al. Long lasting effects of intrauterine malnutrition on neurotransmitters metabolism in the brain of developing rats. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1981; 77: 643–60.
  21. Jensen A., Klonne H.J., Detmer A., Carter A.M. Catecholamine and serotonin concentrations in fetal guinea-pig brain: relation to regional cerebral blood flow and oxygen delivery in the growth-restricted fetus. *Reprod. Fertil. Dev.* 1996; 8(3): 355–64. <https://doi.org/10.1071/rd9960355>
  22. Guidetti V., Ottaviano S., Pagliarini M. Childhood headache risk: warning signs and symptoms present during the first six months of life. *Cephalalgia.* 1984; 4(4): 236–42. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1984.0404237.x>
  23. Khachatryan L.G., Maksimova M.S., Ozhegova I.Yu., Belousova N.A. Therapy of long-term consequences of perinatal nervous system damage in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 24(6): 373–5. (in Russian)
  24. Arruda M.A., Guidetti V., Galli F., Albuquerque R.C., Bigal M.E. Prenatal exposure to tobacco and alcohol are associated with chronic daily headaches at childhood: A population-based study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011; 69(1): 27–33. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000100007>
  25. Shipilova E.M. *Investigation of the effectiveness of methods of treatment of tension-type headache in children and adolescents*: Diss. Moscow; 2020. (in Russian)