

**АФАНАСЬЕВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ЧАСТАЯ ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ:  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРЕДИКТОРЫ  
НЕЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.24. Неврология

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»**

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Добрынина Лариса Анатольевна**

доктор медицинских наук

**Шабалина Алла Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Артеменко Ада Равильевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

**Ройтман Александр Польевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

**Защита диссертации состоится** «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в «\_\_ : \_\_» часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80. и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru).

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

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета,**

**кандидат медицинских наук**

**Кузнецова Полина Игоревна**

# 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность и степень разработанности темы исследования

Мигрень – наиболее распространенный вид первичных головных болей, которым страдает 14,7-20% взрослой популяции [Азимова Ю.Э. 2014; Auzenberg I. et al., 2012; Steiner T. J. et al., 2016; Vos T. et al., 2017]. Мигрень является вторым по инвалидизации заболеванием в мире [Spencer L.J. et al., 2018]. Пациенты с частой эпизодической (ЧЭМ) (8-15 приступов в месяц) и хронической мигренью (ХМ) (>15 приступов в месяц) нуждаются в проведении профилактической терапии [МКГБ-3, 2018, Филатова Е.Г. и др., 2020; Министерство Здравоохранения РФ, 2021].

Используемая на протяжении нескольких десятилетий неспецифическая профилактика мигрени препаратами разных групп, в последние годы дополнена патогенетической терапией моноклонональными антителами (МАТ) к кальцитонин ген-родственному пептиду (calcitonin gene-related peptide, CGRP). В соответствии с исследованиями реальной клинической практики, неэффективность (уменьшение частоты приступов <50%) классической таблетированной профилактики достигает 30-40% [Blumenfeld A.M. et al., 2013], а первых МАТ к CGRP – 50-60% [Екушева Е.В. и др., 2021; Alsaadi T. et al., 2022; Driessen M.T. et al., 2022; Бельская Г.Н. и др., 2022, 2024; Добрынина Л.А. и др., 2022, 2023 и др.]. Появление МАТ к CGRP актуализирует оценку в реальной клинической практике их эффективности как в качестве монотерапии, так и комбинированной терапии, влияния на коморбидную психоэмоциональную дисфункцию.

Особую актуальность имеет изучение факторов, способствующих хронизации мигрени, развитию ее резистентных и рефрактерных форм. Наибольший интерес представляют потенциально модифицируемые факторы. Среди них в исследованиях, в основном, оцениваются психоэмоциональная

дисфункция и расстройства пищевого поведения в рамках продуктов-провокаторов мигрени. В то же время, предложенная L. Del Moro и коллегами (2022 г) «нейроэнергетическая гипотеза» мигрени, в соответствии с которой приступ является следствием несоответствия энергетических резервов мозга и рабочей нагрузки, обосновывает оценку влияния на мигрень энергосодержащих компонентов в пище (в первую очередь углеводов), а также регулирующих их белков (инсулина и С-пептида).

Другим неразработанным аспектом мигрени является использование лабораторных предикторов (биомаркеров) неэффективности профилактической терапии в клинической практике. Наиболее обоснованным является их поиск среди показателей, ассоциированных с хорошо известными механизмами приступа мигрени. В данном случае установленные маркеры помогли бы установить индивидуальные ведущие механизмы и обозначить обоснованность воздействия на них. В единичных исследованиях показана связь мигрени с повышением в крови уровня CGRP [Cernuda-Morollón E et al., 2015], фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) [Yücel M. et al., 2016], интерлейкина-6 (interleukin-6, IL-6) [Fidan I. et al. 2006], интерлейкина-1 (interleukin-1, IL-1) [Bougea A. et al., 2020], сосудистого фактора роста эндотелия (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) [Mozafarihashjin M. et al., 2022], трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor-b1, TGF-b) [Taheri M. et al., 2021]. В эксперименте установлена связь белкового провоспалительного комплекса - NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) - *инфламмосомы* с мигренью [Wang Y. et al., 2022; Yamanaka G et al., 2023], тогда как в клинических исследованиях ее роль в хронизации мигрени не уточнялась.

### **Цель исследования**

изучить клинические особенности и предикторы неэффективного лечения частой эпизодической и хронической мигрени.

## **Задачи исследования**

1. Оценить и сопоставить клинические и психоэмоциональные особенности пациентов с ЧЭМ и ХМ.
2. Оценить эффективность профилактической терапии пациентов с ЧЭМ и ХМ при приеме лекарственных препаратов различной патогенетической направленности.
3. Оценить связь продуктов питания, компонентов пищи с течением мигрени
4. Уточнить предиктивные возможности показателей, ассоциированных с воспалением и энергетическим метаболизмом, в отношении устойчивости пациентов с ЧЭМ и ХМ к профилактической терапии.
5. Оценить связь показателей крови, ассоциированных с механизмами мигрени, с психоэмоциональной дисфункцией и инвалидизацией у пациентов с ЧЭМ и ХМ.

## **Научная новизна**

Впервые у пациентов с ЧЭМ, ХМ в периферической крови проведена оценка показателей, ассоциированных с разными звеньями патогенеза мигрени, ранее показавших свое значение в эксперименте.

Впервые установлено, что хронизация мигрени сопряжена с повышением уровня CGRP, уровень которого влияет на выраженность психоэмоциональной дисфункции и инвалидизации.

Установлено, что моноклональные антитела к CGRP являются наиболее эффективными как в качестве моно-, так и комбинированной терапии, их назначение приводит к снижению факторов воспаления (IL-6, IL-10, IL-18) в крови.

Впервые установлены лабораторные предикторы неэффективности профилактики мигрени препаратами разной патогенетической

направленности – CGRP, IL-6, а также моноклональными антителами к CGRP – CGRP и инсулин.

### **Теоретическая значимость работы**

Получено клиническое подтверждение связи прогрессирования мигрени с уровнем CGRP, который имеет ключевое значение в активации тригемино-васкулярной системы при приступе мигрени.

Подтверждено высокое значение для тяжести и хронизации мигрени психоэмоциональной дисфункции (тревоги и депрессии) и повышения уровня CGRP.

Получены подтверждения нейроэнергетической гипотезы развития мигрени и роли изменений углеводного обмена в ее хронизации - снижение доли углеводов в рационе питания и уровня С-пептида в крови, повышение доли жиров в рационе питания и глюкозы. Доказательством роли нарушения метаболизма углеводов в развитии мигрени может служить то, что повышение уровня инсулина у пациентов позволяет прогнозировать неэффективность терапии моноклональными антителами к CGRP.

### **Практическая значимость работы**

На российской популяции пациентов с ЧЭМ и ХМ оценена приверженность к профилактической терапии. Установлено, что пациенты часто не получают профилактическую терапию, а используют большое количество обезболивающих препаратов для купирования приступов, что создает условия для хронизации мигрени и развития лекарственно-индуцированных головных болей.

Установлено, что моноклональные антитела к CGRP являются наиболее эффективными как в качестве первого препарата выбора – монотерапии, так и комбинированной терапии.

Установлено, что эффективность профилактической терапии 2 таблетированными препаратами значимо не повышается при назначении третьего таблетированного препарата.

На российской популяции уточнены ведущие продукты-провокаторы приступов мигрени.

Установлены лабораторные предикторы неэффективности профилактического лечения, которые могут быть использованы в клинической практике – при использовании препаратов разной патогенетической направленности – CGRP (ниже 64,58 пг/мл), IL-6 (выше 2,58 пг/мл), моноклональными антителами к CGRP – CGRP (выше 95,32 пг/мл) и инсулин (выше 4,19 мкЕД/мл).

У пациентов с мигренью большое внимание стоит уделять коррекции сопутствующих симптомов психоэмоциональной дисфункции для предотвращения развития тяжелых форм мигрени.

### **Методология и методы исследования**

Объектом изучения в данном исследовании были пациенты с ЧЭМ и ХМ. Контрольную группу составили добровольцы без клинических признаков мигрени сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Обследование основной и контрольной групп включало:

1. Клиническое обследование: сбор жалоб, общего анамнеза, анализа течения заболевания, тщательный соматический и неврологический осмотр;
2. Оценка по шкалам психоэмоциональной дисфункции, качества жизни и interoцептивного анализа;
3. Анализ рациона питания с использованием анкеты по связи продуктов-провокаторов и приступов мигрени и электронного дневника питания;
4. Исследование в крови уровней TNF-а, IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18, гасдермина D, Каспазы-1, CGRP, VEGF-A, TGF-b1 проводили твердофазным

иммуноферментным методом конкурентного и сэндвич-типа. Определение инсулина и С-пептида проводили на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе. Уровень глюкозы, лактата, пирувата, лактат/пируват соотношение и бета – гидроксипирувата измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Мигрень сопряжена с психоэмоциональной дисфункцией и инвалидизацией, выраженность которых нарастает с хронизацией заболевания.
2. Профиль профилактической терапии при ЧЭМ и ХМ включает монотерапию у 39,2%, политерапию у 35,8%, отсутствие профилактики у 25%. Моноклональные антитела к CGRP в качестве монотерапии или комбинированной с лекарственными препаратами обеспечивают эффективную редукцию приступов у 85%, тогда как комбинация таблетированных препаратов – у 50% пациентов.
3. Уровень CGRP в периферической крови имеет прямую корреляцию с выраженностью психоэмоциональной дисфункции и инвалидизацией пациентов с мигренью. Прием моноклональных антител к белку CGRP, ассоциируется со снижением в периферической крови его уровня и факторов воспаления IL-6, IL-10, IL-18.
4. ЧЭМ и ХМ характеризуется дисбалансом в компонентах пищи суточного пищевого рациона. Нарастание тяжести мигрени сопряжено со снижением доли углеводов в рационе и уровня С-пептида в крови, повышением доли жиров в рационе и глюкозы в крови, что может указывать на роль нейроэнергетической дисфункции в хронизации мигрени.
5. Предикторами неэффективности профилактической терапии для препаратов разной патогенетической направленности являются снижение уровня CGRP и повышением IL-6 в периферической крови, а при

профилактике моноклональными антителами к белку CGRP – повышение уровня CGRP и инсулина.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников клинических отделений и лабораторий клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол № 5 от 2024 года). Материалы были представлены на 9 и 10 Конгрессах Европейской академии неврологии, Международном конгрессе головных болей – 2023, Нейрофоруме-2024.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 статьи (1 статья находится в печати) – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в выборе направления, разработке дизайна и плана исследования, выборе методов для его реализации, постановке цели и задач, сборе и обработке клинических данных (уточнение клинических характеристик головной боли; сбор анамнеза; неврологический осмотр пациентов; оценка по шкалам психоэмоциональной дисфункции, качества жизни и интерцептивного анализа; оценка продуктов-провокаторов и рациона пациентов), сборе образцов крови, интерпретации и анализе

полученных лабораторных результатов (под руководством д.м.н., в.н.с. Шабалиной А.А. – руководителя отделом лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН). Автор участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме исследования. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в практическую работу 1-го, 2-го, 3-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, а также учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 16 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 13 отечественных, 184 зарубежных источников и 2 публикации автора, подготовленных по теме диссертации.

## Соответствие паспорту научной специальности

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости содержание данной диссертационной работы соответствует Паспортам научных специальностей:

1) **3.1.24. «Неврология»**, предметная область исследования соответствует пункту:

15. Неврология болевых синдромов

Паспорта научных специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Медицинские науки)

2) **3.3.8. «Клиническая лабораторная диагностика»**, предметная область исследования соответствует пункту:

3. Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами.

Паспорта научных специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Медицинские науки)

## **2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Характеристика групп исследования**

Основную группу составили 120 пациентов с ЧЭМ и ХМ, в возрасте 18-50 лет. В группу контроля вошли 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Все участники подписали информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Исследование и его протокол одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №№1-1/22 от 19.01.2022).

#### **Критерии включения в основную группу:**

- 1) возраст 18-50 лет
- 2) частая эпизодическая мигрень (частота дней с мигренью – 8–14 в месяц) или хроническая мигрень (> 15 дней с головной болью в месяц, из которых как минимум 8, отвечающих критериям мигрени, на протяжении последних 3 месяцев)
- 3) длительность заболевания (мигрени) – 12 месяцев перед включением в исследование
- 4) профилактическая таблетированная (1-3 препарата) терапия без изменения схему приема более 1 месяца
- 5) ведение стандартного дневника головной боли [Приложение 1]
- 6) наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования и обработку персональных данных

#### **Критерии невключения в основную группу:**

- 1) наличие других неврологических заболеваний, гемиплегическая мигрень и/или кластерная головная боль в анамнезе
- 2) использование устройств или процедур, основанных на электрической стимуляции, для профилактики мигрени в течение 2 месяцев до включения в исследование

- 3) тяжелые психические расстройства
- 4) беременность и лактация
- 5) алкогольная и другие виды зависимостей
- 6) наличие сосудистых факторов риска – артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения
- 7) наличие каких-либо изменений на МРТ головного мозга, кроме единичной мелкоочаговой гиперинтенсивности белого вещества, встречающейся у части пациентов с мигренью
- 8) заболевания почек, эндокринной системы, крови, сердца, в том числе нарушения ритма сердца

## **2.2 Клиническое обследование**

Клиническое обследование включало сбор жалоб, общего анамнеза, анализа течения заболевания, соматический и неврологический осмотр.

У всех пациентов оценивались:

- 1) качество жизни с помощью опросника MIDAS (Migraine Disability Assessment) [Stewart W.F. et al., 2001], индекса HIT-6 (Headache Impact Test - 6) [Kosinski M. et al., 2003], опросника SF-36 [Ware J.E. et al., 1993]
- 2) психоэмоциональный статус – тревога и депрессия с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) [Zigmond A.S. et al., 1983; Морозова М.А. и др., 2023], шкалы депрессии Бека [Beck A.T. et al., 1996]; interoцепция с помощью теста Спилбергера-Ханина [Спилбергер Ч.Д., адаптация Ханин Ю.Л., 2002], шкалы воспринимаемого стресса [Cohen S. et al., 1988], опроснику соматизированных расстройств [Rief W. et al., 1997], Торонтской шкалы алекситимии.

Схемы и эффективность профилактической терапии оценивались на основании анамнестических сведений и дневника пациента на момент включения в исследование и через 3 месяца после коррекции

профилактической терапии. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В одну вошли пациенты с классической таблетированной моно- или политерапией, в другую – пациенты, получившие МАТ к CGRP (Фреманезумаб).

Участники исследования заполняли анкету по связи продуктов-провокаторов и приступов мигрени. Дополнительно пациенты в течение 7 дней вели электронный дневник питания, рекомендованный ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [[http://web.ion.ru/food/FD\\_tree\\_grid.aspx](http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx)], в который заносили блюдо и его вес.

### **2.3 Лабораторные методы исследования**

Всем пациентам исследовались показатели крови, ассоциированные с различными механизмами развития мигрени.

Они включали факторы:

- 1) воспалительные (фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1-бета (interleukin – 1 beta, IL-1b), интерлейкин-6 (interleukin-6, IL-6), интерлейкин-10 (interleukin-10, IL-10), интерлейкин-18 (interleukin-18, IL-18), гасдермин D, Каспаза-1);
- 2) вазодилатирующие (кальцитонин-ген-родственный пептид (calcitonin gene-related peptide, CGRP);
- 3) ростковые (фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A), трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor-beta 1, TGF-b1);
- 4) энергетического обмена (глюкоза, инсулин, С-пептид, лактат, пируват, соотношение лактат/пируват, бета-гидроксипутират).

Лабораторные методы исследования проводились на базе отдела лабораторной диагностики ФГБНУ ИЦН (руководитель д.м.н. Шабалина

А.А.), аккредитованной в Федеральной службе Росаккредитации в соответствии с принятым регламентом.

Осуществлялся двухкратный (на момент включения в исследование и через 3 месяца) забор венозной крови натощак, посредством кубитальной венопункции, в пробирки – вакутейнеры. Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа проведены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4–2008.

Часть образцов крови использовали непосредственно после взятия и обработки биоматериала для определения глюкозы, лактата, пирувата и соотношения лактат/пируват, другую часть – замораживали при -80°C до проведения исследования.

Определение CGRP (нг/мл), VEGF-A (пг/мл), TNF- $\alpha$  (пг/мл), TGF- $\beta$ 1 (нг/мл), IL-1 $\beta$  (пг/мл), IL-6 (пг/мл), IL-10 (пг/мл), IL-18 (пг/мл), гасдермина D (нг/мл), каспазы-1 (нг/мл) проводили твердофазным иммуноферментным методом (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) конкурентного и сэндвич-типа на плащечном ридере РЕАЛ-Бест (Россия) и VICTOR 2 (Perkin Elmer, США) с применением наборов реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай), Вектор-Бест (Россия), Affymetrix eBioscience (США), CUSABIO (Китай).

Определение инсулина (мкЕд/мл) и С-пептида (нг/мл) проводили на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens, США) с использованием наборов реагентов этого же производителя. Уровень глюкозы (ммоль/л), лактата (ммоль/л), пирувата (ммоль/л), лактат/пируват соотношение и бета – гидроксипутират (ммоль/л) измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I (Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания), Абрис (Россия) и ДиаСис (Германия).

## 2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26 (IBM). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и проценты, для количественных переменных – средние значения и среднеквадратичное отклонение или медиана и квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

Качественные показатели между группами сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели сравнивали при помощи Т-критерия и критерия Манна-Уитни или однофакторного дисперсионного анализа и Краскела-Уоллиса при количестве категорий группирующей переменной более 2-х, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия наименьшей значимой разницы и критерия Манна-Уитни. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением площади под кривой, чувствительности и специфичности для установленного порога.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1 Общая характеристика пациентов с мигренью и участников контрольной группы

В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов с мигренью, включенных в исследование.

Пациенты с мигренью при оценке тревоги и депрессии показали значимое ( $p=0,031$ ) преобладание клинически выраженной депрессии (шкала ГШТД) у пациентов с ХМ (22,73%) по сравнению с ЧЭМ (12,96%) и контролем.

**Таблица 1.**

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Характеристика	Общая группа пациентов, n=120	Пациенты с ЧЭМ, n=54 (1)	Пациенты с ХМ, n=66 (2)	p <sup>1-2</sup>
Средний возраст, годы, (M±SD)	34,87±9,48	35,35±8,80	34,48±10,05	0,871
Женщины, n (%)	101 (84,17)	48 (88,89)	53 (80,30)	0,472
Мужчины, n (%)	19 (15,83)	6 (11,11)	13 (19,70)	0,571
Наследственный анамнез, n (%)	47 (39,17)	19 (35,18)	28 (42,42)	0,683
Число дней с головной болью в месяц, (M±SD)	17,24±8,24	9,89±2,41	23,26±6,16	<b>0,000</b>
Интенсивность головной боли (ВАШ) баллы, (M±SD)	8,48±1,43	8,54±1,33	8,44±1,52	0,957
Возраст дебюта головных болей, годы (M±SD)	16,08±2,53	16,39±1,85	15,81±2,97	0,873
Длительность анамнеза головных болей, годы (M±SD)	18,91±8,33	18,61±8,73	19,17±7,96	0,749

Качество жизни, у пациентов с ХМ было значимо ниже по сравнению с ЧЭМ в соответствии с более высокими баллами по шкале MIDAS и тесту HIT-6 при ХМ (таблица 2). В то же время в отношении физического и психологического компонента здоровья (SF-36 опросник) не установлено различий между ЧЭМ, ХМ и здоровым контролем.

Пациенты с ЧЭМ и ХМ и контроль не показали различий в уровне interoцепции при оценке по шкале воспринимаемого стресса, тесту Спилбергера-Ханина, Опросник соматизированных расстройств (SOMS-2), Торонтской шкале алекситимии (TAS-20).

**Таблица 2.**

Качество жизни участников исследования

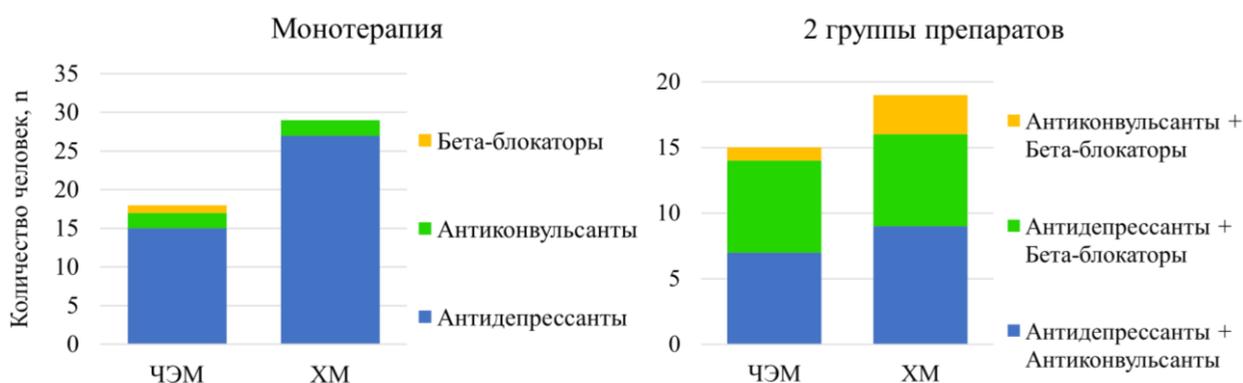
Характеристика	Общая группа пациентов, n=120	Пациенты с ЧЭМ, n=54 (1)	Пациенты с ХМ, n=66 (2)	Контроль, n = 20 (3)	p <sup>1-2</sup>
MIDAS опросник, баллы, Me [Q25%; Q75%]	64,00 [41,50; 96,50]	59,00 [38,00; 90,00]	70,00 [44,00; 102,00]	-	<b>0,001</b>
НIT-6 шкала, баллы, (M±SD)	65,35±6,5	64,24±7,51	66,26±5,42	-	<b>0,013</b>
SF-36 опросник, (M±SD): <i>Физический компонент здоровья</i>					
Физическое функционирование	62,35±12,60	63,11±11,69	61,69±13,30	93,00±2,45	0,689
Ролевое функционирование	50,22±13,36	51,55±13,15	49,05±13,43	91,00±2,00	0,743
Интенсивность боли	40,08±16,87	44,16±16,78	40,25±16,73	93,5±2,29	0,652
Общее состояние здоровья	58,74±13,57	60,30±13,10	57,38±13,82	94,50±1,50	0,781
<i>Психологический компонент здоровья</i>					
Психическое здоровье	61,05±13,75	61,73±13,12	60,45±14,25	94,25±1,79	0,796
Ролевое функционирование	56,57±13,27	57,38±12,59	55,86±13,80	90,75±1,79	0,682
Социальное функционирование	53,05±15,80	53,36±14,80	52,78±16,62	94,25±1,79	0,812
Жизненная активность	57,50±15,87	58,43±15,41	56,69±16,22	93,50±2,29	0,764

Анализ профилактической терапии пациентов на момент включения в исследование представлен в таблице 3 и рисунке 1. Профилактическая терапия ранее не проводилась при ЧЭМ у 31,48%, при ХМ – у 19,7%. Среди получавших профилактику, монотерапия более часто назначалась при ХМ, чем ЧЭМ (44 и 33% соответственно), битерапию получали примерно равное количество пациентов – около трети в каждой группе. Препаратами выбора при монотерапии чаще были антидепрессанты, при битерапии антидепрессанты и антиконвульсанты или бета-блокаторы

**Таблица 3.**

Профилактическая терапия пациентов на момент включения в исследование

Характеристика	Общая группа пациентов, n = 120	Пациенты с ЧЭМ, n = 54 (1)	Пациенты с ХМ, n = 66 (2)	p <sup>1-2</sup>
Ранее не проводилось (n, %)	30 (25,00)	17 (31,48)	13 (19,70)	<b>0,022</b>
Монотерапия (n, %)	47 (39,17)	18 (33,33)	29 (43,94)	0,146
2 группы препаратов (n, %)	34 (28,33)	15 (27,78)	19 (28,79)	0,873
3 группы препаратов (n, %)	9 (7,50)	4 (7,41)	5 (7,57)	0,869

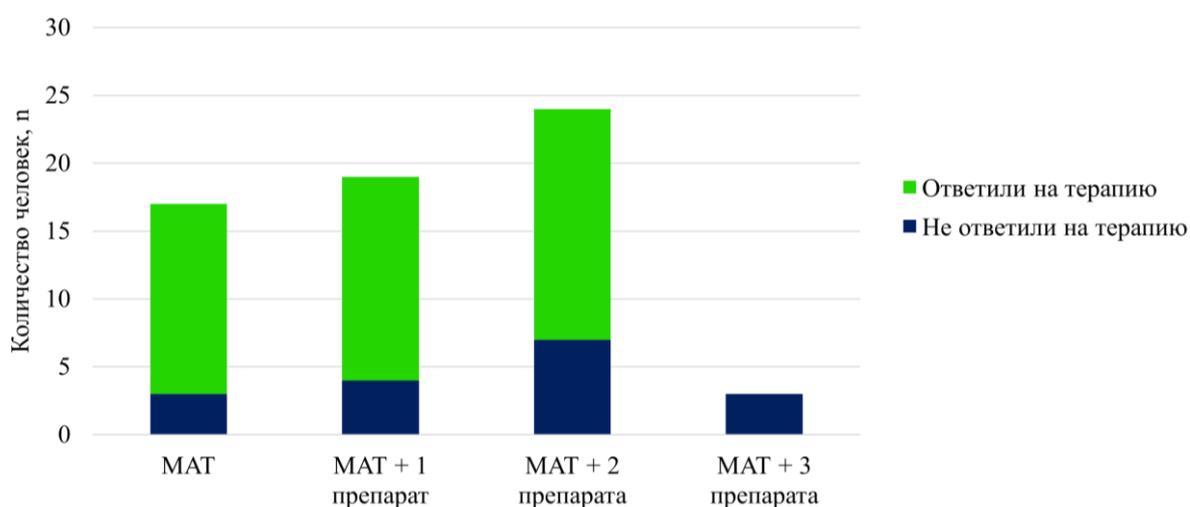


**Рисунок 1** – Схемы приема таблетированных препаратов для профилактики мигрени.

### 3.2. Оценка эффективности профилактической терапии мигрени.

Из 120 пациентов, включенных в исследование, 60 пациентов согласились на профилактическое лечение мигрени МАТ к CGRP (Фреманезумаб) в качестве первого или дополнительного препарата.

Эффективность профилактической терапии МАТ к CGRP как монотерапии составила 82%, второго препарата – 79%, третьего препарата – 71%, в качестве 4 препарата не имело эффективности (рисунок 2).



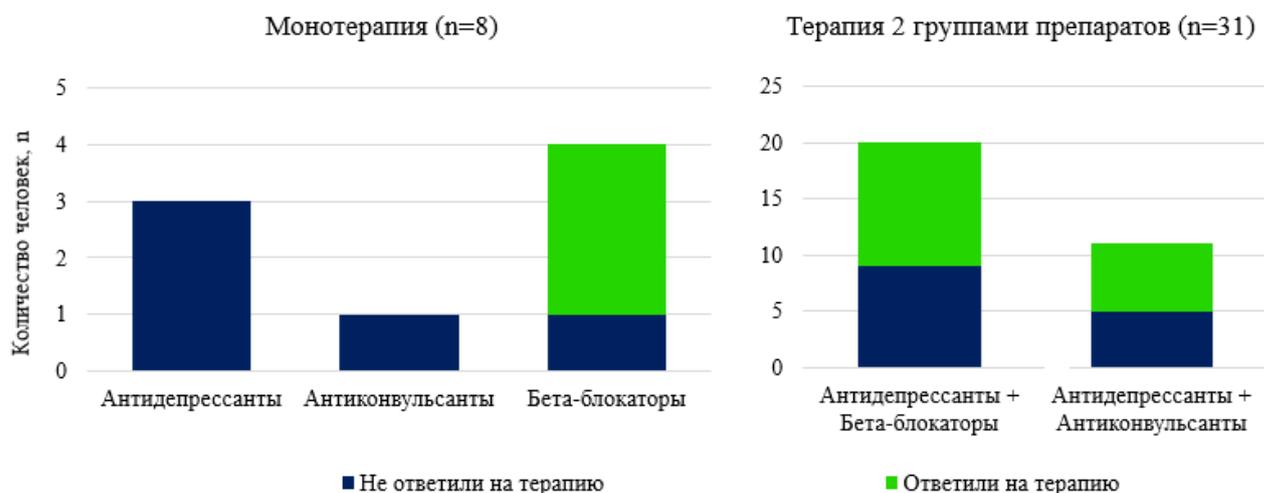
**Рисунок 2** – Эффективность профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP в качестве монотерапии и дополнительного препарата.

У 3 (5%) пациентов были зафиксированы нежелательные явления в виде покраснения и зуда в месте инъекции препарата. Не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, ни один пациент не прекратил лечение из-за неблагоприятного события.

У 60 из 120 пациентов, включенных в исследование, была продолжена скорректированная таблетированная профилактическая терапия.

Таблетированную монотерапию получали 8 пациентов, из них лучший ответ установлен при приеме бета-блокаторов. Таблетированную битерапию препаратами разных групп получал 31 пациент. Комбинации антидепрессанты + бета-блокаторы и антидепрессанты + антиконвульсанты показали сходную

(на уровне 50%) эффективность (рисунок 3). Увеличение доз препаратов или добавление третьего препарата не показало значительной эффективности.



**Рисунок 3** – Эффективность профилактической терапии мигрени таблетированными препаратами.

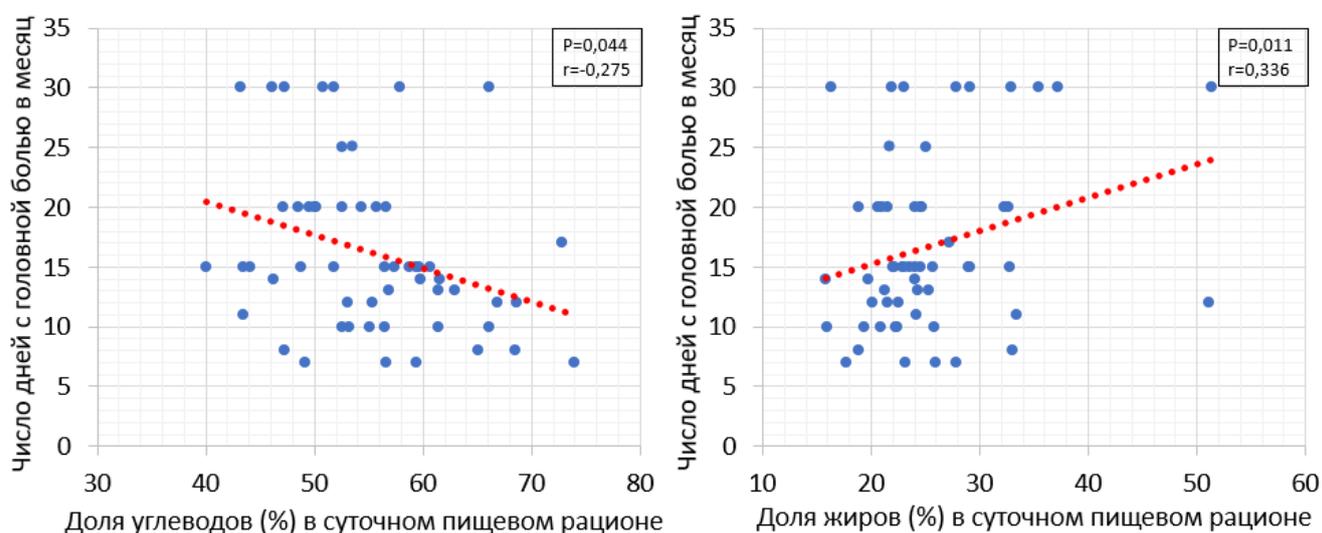
### 3.3 Оценка связи продуктов питания и компонентов пищи с частотой приступов мигрени

Частота встречаемости продуктов-провокаторов у пациентов с ЧЭМ и ХМ значимо не отличалась. Основными продуктами-провокаторами мигрени были: красное вино - у 43% пациентов, кофе – у 35%, сыры – у 22%, специи и продукты, содержащие нитриты/глутамат натрия – у 20% (рисунок 4).



**Рисунок 4** – Основные продукты-провокаторы приступов мигрени

Уточнение взаимосвязей доли компонентов пищи в суточном пищевом рационе с частотой приступов установило более легкое течение мигрени (реже приступы) с большим потреблением глюкозы и меньшим жиров (рисунок 5).



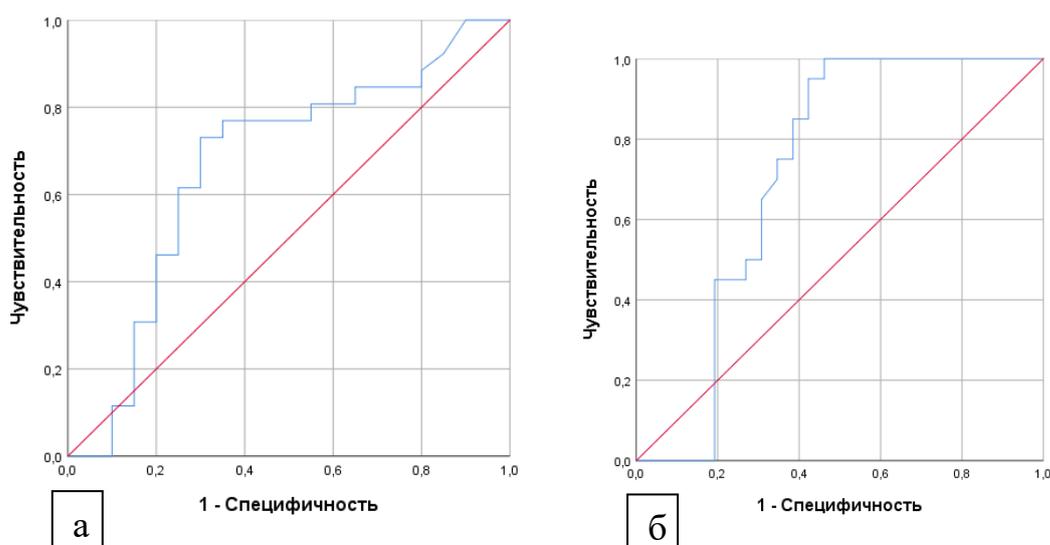
**Рисунок 5** – Взаимосвязь доли (%) углеводов и жиров в суточном пищевом рационе с числом дней с головной болью в месяц у пациентов с мигренью.

### 3.4 Лабораторные маркеры неэффективности терапии

Сопоставление исследуемых показателей энергетического обмена, сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью и контроле показало у пациентов с мигренью значимо более низкий уровень С-пептида ( $1,96 \pm 0,15$  нг/мл против  $2,25 \pm 0,19$  нг/мл,  $p=0,019$ ) и более высокий уровень CGRP ( $74,88 \pm 2,24$  пг/мл против  $56,88 \pm 4,79$  пг/мл,  $p=0,002$ )

Сопоставление исследуемых показателей энергетического обмена, сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью до и через 3 месяца после введения МАТ к CGRP установило значимое снижение CGRP ( $86,78 \pm 2,26$  пг/мл против  $73,32 \pm 2,69$  пг/мл,  $p=0,000$ ), IL-6 ( $3,13 \pm 0,34$  пг/мл против  $2,97 \pm 0,30$  пг/мл,  $p=0,028$ ), IL-10 ( $1,96 \pm 0,17$  пг/мл против  $1,83 \pm 0,14$ ,  $p=0,003$ ), IL-18 ( $947,81 \pm 171,33$  пг/мл против  $886,03 \pm 143,08$  пг/мл,  $p=0,048$ ).

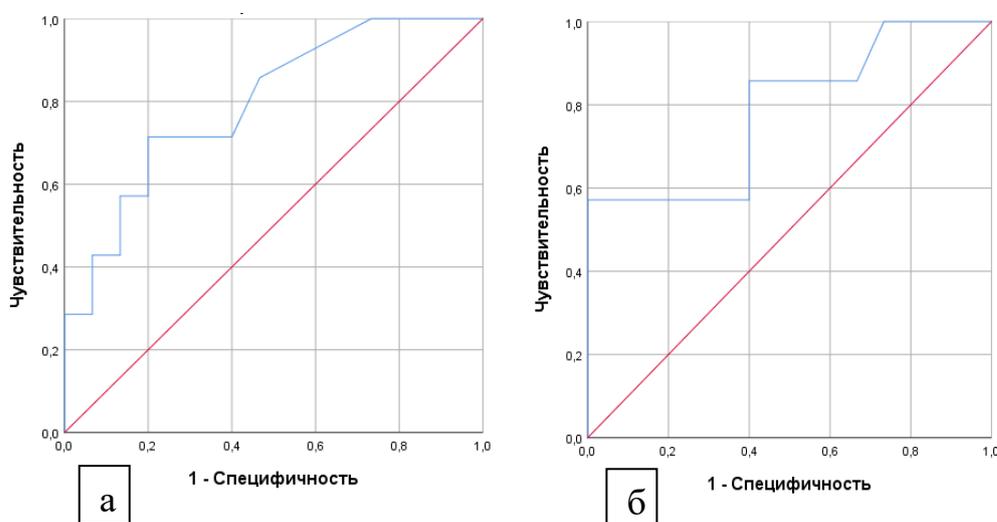
Оцениваемые показатели, ассоциированные с механизмами мигрени, были использованы при проведении ROC-анализа для уточнения предикторов неэффективного лечения у всех пациентов с мигренью. Наибольшую площадь под кривой показали IL-6 - 0,716 (рисунок 6а) и CGRP - 0,305 (рисунок 6б).



**Рисунок 6** – ROC-кривые IL-6 (а) и CGRP (б) в отношении устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью

При повышении в крови уровня IL-6 выше порогового значения – 2,58 пг/мл (чувствительность – 73%, специфичность – 70%) или снижении уровня CGRP ниже 64,58 пг/мл (чувствительность – 95%, специфичность – 58%), наиболее вероятно, пациент с мигренью не ответит на профилактическую терапию препаратами разной патогенетической направленности.

При прогнозировании устойчивости к лечению пациентов с мигренью препаратом МАТ к CGRP (Фреманезумабом) наибольшей площадью под кривой обладали инсулин - 0,795 (рисунок 7а) и CGRP - 0,786 (рисунок 7б).



**Рисунок 7** – ROC-кривые IL-6 (а) и CGRP (б) в отношении устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью.

При повышении в крови уровня инсулина выше порогового значения - 4,19 мкЕД/мл (чувствительность – 71%, специфичность – 80%) или уровня CGRP выше 95,32 мг/мл (чувствительность – 93%, специфичность – 57%), наиболее вероятно, пациент с мигренью не ответит на профилактическую терапию МАТ к CGRP.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование было направлено на изучение у пациентов с ЧЭМ и ХМ клинических особенностей, эффективности профилактической терапии препаратами разных патогенетических групп, поиск предикторов неэффективности лечения среди показателей психо-эмоционального статуса, пищевого поведения и лабораторных маркеров, ассоциированных с механизмами заболевания.

Среди различных схем профилактики мигрени наибольшую эффективность имеют моноклональные антитела к CGRP в качестве моно- и битерапии, тогда как комбинированная терапия тремя таблетированными препаратами (бета-блокаторами, антидепрессантами, антиконвульсантами) не имеет преимуществ по сравнению с битерапией.

Комплексная оценка психоэмоционального статуса и функционирования пациентов подтвердила связь тяжелого течения мигрени с тревогой, депрессией и инвалидизацией, но не выявила таковой в отношении восприятия стресса, алекситимии и соматизации, что необходимо учитывать при проведении медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Пищевой рацион пациентов со сниженной долей углеводов и повышенным коэффициентом жиры/ углеводы ассоциируется с тяжелым течением мигрени, что вероятно, свидетельствует о протективной роли глюкозы в энергеметаболизме мозга и требует дальнейшего изучения.

Результаты исследования показали возможность предикции устойчивости мигрени к профилактическому лечению препаратами разной патогенетической направленности по повышению уровню IL-6 и снижению CGRP, а при профилактике моноклональными антителами к белку CGRP – по повышению уровню инсулина и CGRP.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ХМ по сравнению с пациентами с ЧЭМ характеризуются большей выраженностью психоэмоциональной дисфункции (тревоги и депрессии) и инвалидизации (снижение уровня повседневной активности и работоспособности) при сходном уровне интероцептивного анализа.
2. При ЧЭМ и ХМ наиболее эффективной (до 75%) является профилактика моноклональными антителами к CGRP в качестве моно- или битерапии. Комбинация разных таблетированных препаратов имеет сходную (на уровне 50%) эффективность. Добавление третьего таблетированного препарата не приводит к значимому возрастанию эффекта.
3. Наиболее частыми продуктами-провокаторами приступов мигрени у пациентов с ЧЭМ и ХМ являются красное вино, кофе, сыры и специи. Пациенты с ЧЭМ по сравнению с ХМ имеют большую долю углеводов и меньшую жиров в суточном пищевом рационе. Повышение коэффициента жиры/ углеводы имеет прямую связь с количеством дней с головной болью, что может соответствовать протективной роли глюкозы в улучшении энергетического метаболизма нейронов.
4. Пациенты с ЧЭМ и ХМ по сравнению с контрольной группой имеют более высокий CGRP, что согласуется с его ключевой ролью в патофизиологии приступов, а также более низкий С-пептид, что обосновывает изучение роли изменений углеводного обмена в хронизации мигрени. Прием моноклональных антител к белку CGRP, ассоциируется со снижением CGRP, IL-6, IL-10, IL-18, что позволяет предполагать их влияние и на механизмы воспаления.
5. Предикция устойчивости мигрени к профилактическому лечению препаратами разной патогенетической направленности возможна по уровню IL-6 и CGRP, а при профилактике моноклональными антителами к белку CGRP – по уровню инсулина и CGRP.
6. У пациентов с ЧЭМ и ХМ имеется прямая корреляционная взаимосвязь уровня CGRP в периферической крови с выраженностью психоэмоциональной дисфункции (тревогой и депрессией) и инвалидизацией (снижением уровня повседневной активности и работоспособности).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с мигренью необходимо оценивать уровень тревоги и депрессии и назначать своевременную терапию данных состояний.
2. Пациентов с мигренью необходимо информировать о наиболее частых продуктах-провокаторах приступа мигрени (красное вино, кофе, сыры, цитрусовые) и рекомендовать исключать их из рациона.
3. Для прогнозирования устойчивости к профилактической терапии пациентов с мигренью необходимо определять в крови уровни CGRP и IL-6.
4. Перед назначением моноклональных антител к белку CGRP у пациентов с мигренью необходимо определять уровни CGRP и инсулина в периферической крови для прогнозирования ответа на лечение.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Добрынина Л.А. Эффективность и безопасность эренумаба у пациентов с частой эпизодической мигренью по данным российского исследования реальной клинической практики Научного центра неврологии / Добрынина Л.А., Губанова М.В., Белопасова А.В., Байдина Е.В., Афанасьев М.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022 – Т. 122 – № 2 – С. 74-80.
2. Добрынина Л.А. Лечение частой эпизодической и хронической мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду / Добрынина Л.А., Афанасьев М.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Байдина Е.В. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2023 - Т. 17 - № 2. - С. 22-27 ([K1] ВАК, SCOPUS).
3. Афанасьев М.А. Мигрень: циркулирующие маркеры устойчивости к лечению / Афанасьев М.А., Добрынина Л.А., Шабалина А.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Шамтиева К.В., Байдина Е.В. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024 – Т. 69 - № 9 (ВАК, SCOPUS).
4. Добрынина Л.А. Связь продуктов питания и компонентов пищи с частотой приступов мигрени / Добрынина Л.А., Афанасьев М.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Шабалина А.А., Байдина Е.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2024 – Т. 124 - № 12 ([K1] ВАК, SCOPUS) (в печати).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии  
ИФА – иммуноферментный анализ  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ХМ – хроническая мигрень  
ЧЭМ – частая эпизодическая мигрень  
CGRP - calcitonin gene-related peptide, кальцитонин-ген-родственный пептид  
GSMD - gasdermin D, гасдермин D  
НИТ-6 - Headache impact test - 6, Индекс влияния головных болей - 6  
IL-1 $\beta$  – interleukin-1 $\beta$ , интерлейкин-1 $\beta$   
IL-6 - interleukin-6, интерлейкин-6  
IL-10 - interleukin-10, интерлейкин-10  
IL-18 - interleukin-18, интерлейкин-18  
MIDAS - Migraine disability assessment, Оценка влияния мигрени на повседневную активность пациента  
SF-36 - Short form-36, Короткая форма опросника оценки качества жизни  
SOMS-2 - Screening for somatoform symptoms-2, Опросник соматизированных расстройств  
TAS-20 – Toronto alexithymia scale-20, Торонтская шкала алекситимии-20  
TGF-b1 – transforming growth factor-b1, трансформирующий фактор роста бета-1  
TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor-a, фактор некроза опухоли-альфа  
VEGF-A – vascular endothelial growth factor-A, фактор роста эндотелия сосудов-A