

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

3.1.24. Неврология

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук Л.А. Добрынина

доктор медицинских наук А.А. Шабалина

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Мигрень: общая характеристика, эпидемиология	11
1.2. Факторы риска приступов и тяжелого течения мигрени, механизмы хронизации мигрени.	12
1.3. Оценка влияния мигрени на качество жизни пациентов и потенциальных факторов хронизации мигрени	17
1.4. Медикаментозная терапия мигрени	20
1.5. Рацион питания и диета как метод профилактики мигрени	26
1.6. Роль цитокинов и вазоактивных нейропептидов в патогенезе мигрени ..	28
1.7. Роль энергетического обмена в патогенезе мигрени.	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп	39
2.2. Лабораторные методы исследования	42
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Клиническая характеристика пациентов с мигренью	47
3.2. Оценка эффективности профилактической терапии мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду (Фреманезумабом).....	53
3.3. Оценка эффективности профилактической терапии мигрени таблетированными препаратами первого и второго выбора.	57
3.4. Оценка связи продуктов питания, компонентов пищи и их отношений с частотой приступов мигрени.....	62
3.5. Лабораторные маркеры неэффективности терапии.....	66
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

ВВЕДЕНИЕ

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 моноклональными 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; Бельская Г.Н. и др., 2022, 2024; Добрынина Л.А. и др., 2022, 2023 и др., Alsaadi T. et al., 2022; Driessen M.T. et al., 2022]. 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- α , TNF- α) [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.

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 интерцептивного 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 – гидроксibuтирата измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе.

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.

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 интероцептивного 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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Мигрень: общая характеристика, эпидемиология

Мигрень – это хроническое, генетически обусловленное, неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися и полностью обратимыми приступами головной боли и сопутствующими ассоциированными симптомами [Lipton R.V. et al., 2007].

В соответствии с Международной классификацией головной боли, мигрень относится к первичным головным болям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга, мозговых сосудов и других структур, расположенных в области головы и шеи [МКГБ-3, 2018].

Классификация предоставляет клинические критерии разных форм мигрени и ее осложнений [МКГБ-3, 2018]. Основными клиническими формами мигрени являются мигрень с аурой и без ауры. В зависимости от количества дней в месяц с головной болью за последние три месяца, мигрень разделяют на эпизодическую (редкую <8 и частую ≥ 8 приступов в месяц) и хроническую (≥ 15 приступов в месяц) [МКГБ-3, 2018]. Пациентам с частой эпизодической и хронической мигренью показана медикаментозная профилактика, начиная с 4 дней с головной болью в месяц [Ailani J. et al., 2021]. Профилактическое лечение считают эффективным, если число дней с головной болью в месяц сокращается через три месяца терапии на 50% и более от исходного [He A. et al., 2017].

Длительное течение мигрени и неудачи профилактического лечения могут стать причиной развития резистентной мигрени - мигрени, устойчивой к лечению тремя и более группами препаратов и рефрактерной мигрени - устойчивой к лечению всеми группами препаратов [Sacco S. et al., 2020]. Неконтролируемый прием обезболивающих препаратов при мигрени может осложняться развитием лекарственно-индуцированной головной боли –

головной боли, возникающей как следствие регулярного чрезмерного использования симптоматических средств (в течение 10–15 дней и более в месяц) в период свыше 3 мес. [Табеева Г.Р. и др., 2022]. Мигрень может сопровождаться развитием коморбидных заболеваний - тревогой и депрессией [Minen M.T. et al., 2016].

Мигрень является второй по распространенности патологией в мире и затрагивает до 14-15% взрослой популяции [Burch R.C. et al., 2019; Steiner T.J. et al., 2023]. В России заболеваемость достигает 20% [Азимова Ю. Э., 2014; Auzenberg I. et al., 2012]. По данным исследования глобального ущерба от заболеваний 2019 года (Global Burden of Disease (GBD) Study), мигрень занимает пятое место среди ведущих причин снижения качества жизни населения среднего возраста (25-49 лет) в мире, что связано с существенным снижением работоспособности и социальной активности пациентов в период обострения [Steiner T.J. et al., 2014; Agosti R., 2018].

В общей популяции соотношение встречаемости эпизодической и хронической мигрени составляет примерно 1:5. Они приносят наибольший ущерб, так как характеризуются не только более частыми приступами, но и развитием рефрактерных/ резистентных форм, лекарственно-индуцированной головной боли и коморбидных состояний [Buse D.C. et al., 2021].

1.2. Факторы риска приступов и тяжелого течения мигрени, механизмы хронизации мигрени.

Уточнение факторов риска и механизмов более тяжелого течения мигрени и ее хронизации являются высоко актуальными задачами современной неврологии.

Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска хронизации мигрени. К немодифицируемым и условно немодифицируемым

факторам риска, в основном, относятся социально-демографические особенности. Среди них наиболее значимыми являются пол, возраст, финансовое положение и уровень образования [May A. et al., 2016]. Женщины, как правило, имеют больший риск хронизации, чем мужчины [Lipton R.V. et al., 2001; Finocchi C. et al., 2014]. Риск хронизации увеличивается с увеличением длительности анамнеза головных болей и возрастом пациентов [Buse D.C. et al., 2012]. Большинство исследований показали, что пациенты с хронической мигренью имеют более низкий уровень образования по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью [Ferrari A. et al., 2007; Katsarava Z. et al., 2012; Adams A.M. et al., 2014]. Также было показано, что хронизация мигрени связана с более низким экономическим статусом [Lu S.R. et al., 2013].

К модифицируемым факторам относятся образ жизни, включая питание, и сопутствующие заболевания [Buse D.C. et al., 2010, 2019].

Наиболее известными модифицируемыми факторами приступов мигрени являются некоторые продукты, которые обозначают как продукты-провокаторы, триггеры мигрени. Согласно обсервационным эпидемиологическим исследованиям, наиболее частыми провокаторами (триггерами) мигрени являются кофе (до 77%) [Rockett F.C. et al., 2012], красное вино (до 77 %) [Onderwater G.L. et al., 2019], алкогольные напитки разной крепости (до 36%) [Hauge A.W. et al., 2011], томаты (до 20%) [Finocchi C. et al., 2012], сыр и молочные продукты (до 19%) [Finocchi C. et al., 2012; Rockett F.C. et al., 2012]. У 10-15% пациентов развитие приступа мигрени ассоциируется с употреблением в пищу шоколада [Hougaard A. et al., 2013], цитрусовых [Finocchi C. et al., 2012], продуктов со специями, глутаматом натрия и аспартамом [Rockett F.C. et al., 2012] и другими [Hoffmann J. et al., 2013, Hindiyeh N.A. et al., 2020;]. Почти у половины пациентов с мигренью приступ провоцируется голодом [Peroutka S.J., 2014].

Высокий риск развития хронической мигрени, согласно данным большого метаанализа, имеют пациенты с ожирением по сравнению с таковыми с нормальным весом [Ornello R. et al., 2015]. Плохое качество сна и его нарушения также считаются факторами риска хронизации мигрени, с другой стороны, пациенты с хронической мигренью имеют худшее качество сна по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью [Buse D.C. et al., 2019].

Выявление модифицируемых факторов риска приступов и тяжелого течения мигрени является крайне важным, поскольку может обеспечить предотвращение приступа и осуществить своевременную профилактику хронизации.

Особое место среди факторов риска приступов и хронизации мигрени занимает стресс. Пациенты с мигренью, особенно с ее хроническими формами, как правило, страдают от высокого уровня стресса [Dodick D.W., 2009]. При анализе связи мигрени со стрессом установлено, что у пациентов с хронической мигренью было больше эмоционально тяжелых событий в жизни за предшествующий год, чем у пациентов с эпизодической мигренью [Scher A.I. et al., 2008]. Также бразильское исследование показало связь между негативными жизненными событиями и повышенной частотой мигрени [Santos I.S. et al., 2014].

Как указывалось ранее у пациентов с мигренью часто имеются коморбидные психоэмоциональные нарушения. Среди исследователей нет единого понимания в том, являются ли они следствием общих с мигренью механизмов или следствием тяжелого течения мигрени [Minen M.T. et al., 2016]. Однако, данные значительного числа исследований указывают на то, что отсутствие своевременного лечения сопутствующих психоэмоциональных нарушений, увеличивает риск хронизации мигрени [Lanteri-Minet M. et al., 2005; Minen M.T. et al., 2014].

Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих психоэмоциональных нарушений у пациентов с мигренью. Пациенты с мигренью более чем в 2,5 раза чаще страдают от депрессии по сравнению с людьми соответствующего возраста без мигрени [Breslau N. et al., 2000; Lipton R.B., et al., 2000; Zwart J.A. et al., 2003].

Тревожные расстройства намного чаще встречаются у пациентов с мигренью, чем в общей популяции, и гораздо чаще встречаются у пациентов с хронической мигренью, чем у пациентов с эпизодической мигренью [Breslau N., 1998].

Потенциально, мигрень может быть связано с таким нарушением эмоционального интеллекта как алекситимия. Алекситимия – это многомерная психологическая конструкция, которая описывается как: трудности в различении одной эмоции от другой, соматических состояний от эмоций, передачи собственных эмоций другим; ограниченные процессы воображения и фантазии; неадекватность интуиции и эмпатии; сниженное символическое мышление [Taylor G.J., 2000]. На данный момент существует единичные исследования, оценивающие взаимосвязи между мигренью и алекситимией [Galli F. et al., 2017; Yalınay D.P. et al., 2020]. Впервые в 2017 году итальянские исследователи, используя Торонтскую шкалу алекситимии (TAS-20), показали нарушение в данном звене эмоционального интеллекта у пациентов с мигренью [Galli F. et al., 2017]. Позже было показано, что у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью трудности в описании чувств были значимо выше, чем у пациентов с редкой эпизодической мигренью. Однако, между пациентами с частой эпизодической и хронической мигренью не было выявлено различий по шкале алекситимии [Yalınay D.P. et al., 2020].

Патофизиологические механизмы хронизации мигрени изучены недостаточно и уточняются. Основными процессами, ассоциированными с

хронизацией мигрени, являются выявляемые структурные и функциональные изменения областей мозга, связанных с болью, атипичная обработка болевых сигналов, повышенная возбудимость коры головного мозга, центральная сенситизация и нейрогенное воспаление [Mungoven T.J. et al., 2021].

В соответствии с ведущей гипотезой, сенситизация афферентов тройничного нерва имеет решающее значение для развития хронической мигрени [Messlinger K. et al., 2012]. Высокое значение в хронизации мигрени отводится процессам в самом ганглии тройничного нерва. Например, было показано, что нейроны могут секретировать CGRP в ганглии тройничного нерва, которые затем могут взаимодействовать с рецепторами CGRP на сателлитной глии с высвобождением оксида азота. Это приводит к усилению активности нейронов и дополнительному высвобождению CGRP что приводит к повышенной выработке медиаторов воспаления и дополнительной сенситизации нейронов тройничного ганглия [Bellamy J. et al., 2006; Messlinger K. et al., 2012]. Предполагается, что секреция CGRP ганглием тройничного нерва регулирует сенсорную обработку и вызывает периферическую вазодилатацию, воздействуя на рецепторы CGRP на гладкомышечных клетках менингеальной сосудистой сети [Edvinsson L., 2019]. Это в свою очередь способствует высвобождению других нейропептидов, которые вместе опосредуют менингеальное нейрогенное воспаление [Edvinsson L. et al., 1987; Chiu I.M. et al., 2012]. CGRP и его рецепторы способствуют передаче ноцицептивных сигналов в высшие отделы коры головного мозга. Так, вероятно, сенситизация восходящего пути тройничного нерва может объяснять такие проявления центральной сенситизации как кожная аллодиния при хронической мигрени, которая является более распространенной и тяжелой, чем у людей с эпизодической мигренью [Bigal M.E. et al., 2008]. Такая центральная сенситизация может лежать и в основе более высокой частоты приступов и интенсивности боли.

Предотвращение или обращение вспять центральной сенсбилизации может уменьшить боль при мигрени и скорость трансформации мигрени в хроническую [Schwedt T.J. et al., 2009]. В сочетании с наблюдениями за снижением болевого порога у пациентов с хронической мигренью по сравнению с эпизодическими мигренями, очевидно, что измененная центральная обработка болевой и, в целом, сенсорной информации [Andreou A.P. et al., 2019] может в значительной степени способствовать длительной боли и гиперчувствительности при хронической мигрени.

1.3. Оценка влияния мигрени на качество жизни пациентов и потенциальных факторов хронизации мигрени

Частая эпизодическая и хроническая мигрень – это тяжелые, инвалидизирующие формы мигрени. Во время приступа мигрени человек не может работать, проводить время с семьей и друзьями, заниматься делами по дому. Влияние частых, почти ежедневных головных болей на жизнедеятельность человека очень велико. Поэтому очень важно стандартизировать информацию, получаемую от пациентов о влиянии головных болей на качество жизни. За последнее десятилетие появилось множество стандартизированных опросников, которые измеряют влияние головной боли и мигрени на функциональное состояние и самочувствие пациентов. Основными на данный момент являются - опросник MIDAS и тест HIT-6 [Stewart W.F. et al., 2001; Kosinski M. et al., 2003]

В 2021 году было проведено исследование, по данным которого выявлены значительные различия по опроснику MIDAS у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью. Баллы по данным опросника у пациентов с хронической мигренью были в 5-10 раз выше, чем у пациентов с эпизодической мигренью. [Carvalho G.F. et al., 2021]

В 2014 году было проведено исследование по валидации теста НІТ-6, по данным которого было выявлено более высокое количество баллов у пациентов с хронической мигренью по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью [Rendas-Baum R. et al., 2014]. В ходе данного исследования также сравнивались два основных опросника, влияющих на качество жизни пациентов с мигренью - MIDAS и НІТ-6. Оба инструмента оценивают важные, но разные аспекты инвалидизации, связанной с головной болью. Опросник MIDAS обеспечивает более объективную оценку количества дней, когда пациент не может осуществлять привычную жизнедеятельность из-за головных болей. Тест НІТ-6 отражает собственную оценку пациентами того, как головные боли влияют на их жизнь. НІТ-6 кажется более субъективным инструментом оценки, однако считается, что его данные за один месяц могут обеспечить более точную оценку воздействия, чем трехмесячный MIDAS [Rendas-Baum R. et al., 2014].

При оценке степени инвалидизации необходимо обращать внимание и на физическое, и на психологическое здоровье пациентов. Для оценки обоих аспектов здоровья был создан опросник SF-36 [Ware J.E. et al., 1993]. В 2006 году было проведено китайское исследование, в котором сравнивались результаты по опроснику SF-36 и опроснику MIDAS [Fuh J.L. et al., 2006]. Данное исследование показало, что MIDAS недостаточно хорошо учитывает эмоциональный аспект. Опросник MIDAS, использует суммарный балл для отражения влияния головной боли на жизнь пациента. Однако, не позволяет понять какую именно сторону здоровья больше затронула головная боль - физическую или психологическую. В этом плане SF-36 более точно показывает влияние головной боли на здоровье пациента. К сожалению, на данный момент нет исследований, показывающих различия данных по опроснику SF-36 у пациентов с частой эпизодической и хронической

мигренью. Его роль в оценке инвалидизации пациентов с тяжелыми формами мигрени еще предстоит выяснить.

Учитывая высокий вклад психоэмоциональных нарушений в хронизацию мигрени, общепринятым является оценка депрессии и тревоги, как наиболее часто встречающихся и изученных коморбидных состояний.

В 2017 году было проведено корейское исследование по оценке воспринимаемого стресса у пациентов с мигренью [Moon H.J. et al., 2017] с использованием опросника воспринимаемого стресса (PSS) [Cohen S. et al., 1988]. Данное исследование показало, что уровень воспринимаемого стресса у пациентов с хронической мигренью был значительно выше, чем у контрольной группы.

В 2017 и 2020 гг проведена оценка алекситимии у пациентов с мигренью помощью Торонтской шкалы алекситимии (TAS-20), показавшая нарушения в данном звене эмоционального интеллекта и их большая выраженность у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью по сравнению с редкой эпизодической мигренью [Yalınay D.P. et al., 2020].

В 2020 году проводилось исследование корреляции баллов по шкале депрессии Бека [Beck A.T. et al., 1996] и количества дней с головной болью в месяц. В ходе исследования выявлено, что чем больше у пациентов дней с мигренью, тем выше балл по шкале [Demir Ü.F. et al., 2020]. Из чего можно сделать вывод, что уровень депрессии выше у пациентов с хронической мигренью.

Потенциальными инструментами выявления факторов хронизации мигрени могут стать оценка соматизированных расстройств, например, с помощью опросника соматизированных расстройств (SOMS-2) [Rief W. et al., 1997] и опросник Спилбергера-Ханина, который позволяет измерить личностную и реактивную тревожность [Спилбергер Ч.Д., адаптация Ханин

Ю.Л, 2002]. Ранее Исследования с использованием данных опросников у пациентов с мигренью не проводились.

1.4. Медикаментозная терапия мигрени

В терапии мигрени выделяют купирование приступа и профилактическая терапия.

Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным минздравом РФ [Министерство здравоохранения РФ, 2021] основными группами препаратов для купирования приступов мигрени легкой и средней степени тяжести являются анальгетики, антипиретики и НПВП. Для купирования приступов тяжелой степени и при неэффективности анальгетиков, антипиретиков и НПВП применяются селективные агонисты серотониновых 5HT₁-рецепторов (триптаны).

Профилактическое лечение должно проводиться пациентам с ≥ 8 днями головной боли в месяц; ≥ 3 тяжелыми дезадаптирующими приступами головной боли в месяц при адекватном купировании приступов; с пролонгированной аурой, даже при небольшой частоте приступов [Dekker F. et al., 2012]. В профилактической терапии выделяют препараты первого и второго выбора. В Таблице 1 перечислены основные препараты, используемые для профилактической терапии мигрени [Министерство здравоохранения РФ, 2021]

Таблица 1

Препараты для профилактической терапии мигрени

Препарат	Дозировка	Способ введения
Препараты первого выбора		
Бета-адреноблокаторы <ul style="list-style-type: none"> • Метопролол • Пропранолол 	100-200 мг/сут 80-160 мг/сут	внутрь внутрь
Антikonвульсанты <ul style="list-style-type: none"> • Топирамат 	100 - 200 мг/сут	внутри
Ботулинический токсин типа А*	155-195 ЕД каждые 12 недель	по протоколу PREEMPT
Моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду и его рецептору <ul style="list-style-type: none"> • Фреманезумаб • Эренумаб 	225 мг 1 раз в месяц или 675 мг 1 раз в 3 месяца 70 мг или 140 мг 1 раз в месяц	подкожно подкожно
Препараты второго выбора		
Бета-адреноблокаторы <ul style="list-style-type: none"> • Атенолол 	100 мг/сут	внутри
Антikonвульсанты <ul style="list-style-type: none"> • Вальпроевая кислота 	400-1500 мг/сут	внутри
Антидепрессанты <ul style="list-style-type: none"> • Амитриптилин • Венлафаксин 	50-150 мг/сут 75-150 мг/сут	внутри внутри
Антагонисты рецепторов ангиотензина II <ul style="list-style-type: none"> • Кандесартан 	16 мг/сут	внутри

* Применяется для профилактики только у пациентов с хронической мигренью

Таблетированные препараты первого и второго выбора наиболее часто используются для профилактической терапии мигрени. Это обусловлено их единственной доступностью на протяжении десятилетий и устоявшимися представлениями о классической профилактической терапии мигрени. Проведено большое количество исследований по оценке эффективности таблетированных препаратов. Так, установленная эффективность антиконвульсантов, бета-блокаторов, антидепрессантов, антагонистов рецепторов ангиотензина 2 доходит до 45% [Kangasniemi P. et al., 1984; Tronvik E. et al., 2003; Chronicle E.P. et al., 2016; Xu X.M. et al., 2017]. Недостаточная эффективность, трудности титрования и подбора дозировки, значительное число противопоказаний и побочных эффектов данных препаратов на многие десятилетия приводили пациентов и врачей к неудовлетворенности результатами лечения.

Первый значимый прорыв в профилактической терапии мигрени принадлежит использованию ботулинического токсина типа А*. В 2010 году были проведены первые исследования эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А у пациентов с хронической мигренью: PREEMPT I и PREEMPT II [Aurora S.K. et al., 2010; Diener H.C. et al., 2010]. В этих двух исследованиях все пациенты получали внутримышечно 155 единиц ботулинического токсина типа А. Основные результаты показали, что данный препарат является безопасным, хорошо переносимым и эффективным средством профилактики хронической мигрени. На данный момент проведено большое количество исследований, показавших эффективность ботулинического токсина типа А для профилактики хронической мигрени на уровне 60-70% [Allena M. et al., 2015; Aicua-Rapun I. et al., 2016; Demiryurek B.E. et al., 2016].

Следующим революционным шагом в лечении мигрени стало использование моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному

пептиду (CGRP). Роль данного пептида в патогенезе мигрени, а именно в развитии нейрогенного воспаления, была показана в конце 20 века [Uddman R. et al., 1985]. Ее последующее всестороннее и полное подтверждение [Messlinger K. et al., 2011] инициировало разработку новых препаратов, воздействующих на это звено патогенеза мигрени – моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду и его рецептору.

Уже в 2014 году была признана функциональная активность и селективность первого препарата моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду – Эренумаба, и его потенциал для профилактического лечения мигрени [Xu C. et al., 2014]. После этого начались клинические плацебо-контролируемые исследования эффективности и безопасности данного препарата для профилактической терапии мигрени. В 2017 году были опубликованы результаты первого исследования эффективности и безопасности Эренумаба - исследование STRIVE. При оценке количества дней с мигренью в месяц Эренумаб достоверно превосходил плацебо, уменьшал количество препаратов для купирования ГБ в месяц и улучшал повседневную активность. Его эффективность достигала 50%. Профиль безопасности и переносимости препарата был сравним с плацебо [Goadsby P.J. et al., 2017]. В 2018 году он был одобрен FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (европейское агентство по лекарственным средствам). [Markham A., 2018]. В начале февраля 2020 года препарат был зарегистрирован в России.

Вторым препаратом моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду стал Фреманезумаб. Первое исследование его эффективности и безопасности также было опубликовано в 2017 году [Silberstein S.D. et al., 2017]. Фреманезумаб также показал эффективность, превосходящую плацебо. Его эффективность доходила до 41%. Данный

препарат впервые был одобрен для профилактического лечения мигрени у взрослых в 2018 году в США [Ной S.M., 2019]. В России был зарегистрирован в феврале 2020 года.

В настоящее время в Европе и США зарегистрированы и другие препараты этой группы - Галканезумаб [Yvette N., 2018] и Эптинезумаб [Sohita D., 2020], внедрение которых находится на этапе клинических исследований.

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду только начинают использоваться в практике врачей-неврологов. Наиболее вероятно, это связано с тем, что данные препараты прошли лишь плацебо-контролируемые исследования. В исследованиях подобного рода довольно жесткие критерии включения и невключения, которые включают ограничение по образу жизни пациентов, сопутствующим заболеваниям, предшествующей профилактической терапии мигрени. Для активного внедрения данных препаратов в общую клиническую практику необходимы данные о его эффективности и безопасности на основе реального клинического опыта, что позволило бы не только подтвердить результаты клинических испытаний, но и оценить их соответствие запросам пациентов, страдающих мигренью. С этой целью стали проводить так называемые исследования реальной клинической практики («real-world» исследования) [Andrade C., 2023]. В ходе данных исследований препараты вводились пациентам, которые приходили на амбулаторный прием к врачу-неврологу. Критерии включения и невключения были менее жесткие, например, как правило, отсутствовали ограничения по принимаемой терапии. К настоящему времени, исследования реальной клинической практики по оценке эффективности и безопасности моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду проведены в нескольких странах, на популяциях отличных по географическому и социально-экономическому положению.

Исследования реальной клинической практики по оценке эффективности и безопасности препарата Эренумаб у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью, проведенное в ОАЭ показало, что количество дней с головной болью в месяц (к концу третьего месяца терапии) снизилось на 50% более чем у 80% пациентов [Alsaadi T. et al., 2022]. Подобное американское исследование показало эффективность препарата на уровне 70% [Kanaan S. et al., 2020]. Немецкое исследование продемонстрировало эффективность равную 65% [Straube A. et. al., 2021]. Подобное исследование также было проведено на российской популяции. По результатам нашего исследования эффективность Эренумаба составила 60% [Добрынина Л.А. и др., 2022].

Продолжаются исследования по оценке эффективности и безопасности Фреманезумаба при использовании в реальной клинической практики. Американское исследование продемонстрировало эффективность фреманезумаба >75% [Driessen M.T. et al., 2022], японское исследование – 55% [Ohtani S. et al., 2023], российское исследование > 75% [Добрынина Л.А. и др., 2023].

Ввиду малочисленности исследований и неоднозначности эффективности Фреманезумаба по данным исследований реальной клинической практики нами было предпринято решение провести похожее исследование на российской популяции, о результатах которого будет сообщено по ходу работы ниже.

Доступность нового класса препаратов инициировала исследования по сопоставлению их эффективности с другими традиционно используемыми препаратами в лечении мигрени. Например, при сравнении с топираматом, было выявлено, что эренумаб в дозе 140 мг/мес. превосходит топирамат в дозе 50 мг/сут и 100 мг/сут для лечения пациентов с эпизодической и хронической мигренью [Overeem L.H. et al., 2021; Giri S. et al., 2023]. Кроме

того, было показано превосходство эффективности моноклональных антител кальцитонин-ген родственному пептиду по отношению к ботулиническому токсину типа А [Giri S. et al., 2023].

1.5. Рацион питания и диета как метод профилактики мигрени

Мигрень и питание традиционно рассматриваются при уточнении продуктов-провокаторов (триггеров) в развитии приступов мигрени, о которых было описано выше. В данном случае является очевидным, что элиминация продуктов – самый простой способ избежать приступов или существенно снизить их тяжесть. Более сложным является вопрос о возможности использования определенной диеты для профилактики мигрени. Данные по взаимоотношениям режимам приема пищи, диетам при мигрени ограничены и нередко противоречивы [Hindiye N.A. et al., 2020]. Вместе с тем, уже накопленные знания позволяют утверждать, что моделирование пищевого поведения может стать значимым инструментом влияния на течение мигрени.

Предлагаемые к настоящему времени диеты при мигрени касаются или рекомендаций по здоровому питанию, в том числе активно используемому для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, или рекомендаций по корректировке определенных компонентов питания (жиров, белков или углеводов).

Наибольшую популярность приобрела коррекция рациона питания, например, известное питание по «Тарелке здорового питания». Суть данной методики состоит в том, чтобы половину рациона составляли фрукты и овощи, четверть - цельнозерновые продукты и четверть – продукты, богатые белком [Колованова Ю. А. и др., 2013]. Приверженность пациентов данной диете показало снижение частоты головных болей [Altamura C. et al., 2018]. Рацион питания, согласно "Диетическим подходам к борьбе с гипертензией"

(DASH) содержит большое количество овощей, фруктов, нежирных молочных продуктов, нежирного мяса и цельных злаков и включает в себя низкое потребление поваренной соли. Данная диета изначально была разработана для снижения артериального давления у пациентов с гипертонией [Sacks F., 2001; Blumenthal J.A. et al., 2010]. Однако появляющиеся данные подтверждают эффективность диеты DASH при мигрени [Amer M. et al., 2014; Arab A. et al., 2022]. Установлена эффективность средиземноморской диеты (изобилие растительных продуктов, рыбы и морепродуктов, нерафинированных растительных масел, орехов, семян и небольшое количество красного мяса) в снижении числа приступов [Arab A. et al., 2023].

При использовании диеты с низким гликемическим индексом у пациентов с мигренью, не страдающих сахарным диабетом, получены данные о снижении числа дней и интенсивности головной боли. Диеты, богатые омега-3 и омега-6 жирными кислотами, также показали свою эффективность в снижении числа дней с головной болью в месяц у пациентов с мигренью [Ramsden C.E. et al., 2021]. Исследования, использующие ограничение потребления пациентами жиров, показали снижение числа дней с головной болью в месяц [Vic Z. et al., 1999; Ferrara L.A. et al., 2015; Andreeva V.A. et al., 2018]. В то же время кетогенная диета, предлагающая увеличить процент потребляемых жиров и снизить процент потребляемых углеводов, также показала свою эффективность сразу в нескольких исследованиях [Bongiovanni D. et al., 2021; Lovati C. et al., 2022; Valente M. et al., 2022]. Данные исследования свидетельствуют о влиянии рациона питания на течения мигрени, однако, противоречия результатов, полученных в ходе исследований, указывают на сложность данного вопроса и его нерешенность.

1.6. Роль цитокинов и вазоактивных нейропептидов в патогенезе мигрени

Изучение мигрени на протяжении многих десятилетий, позволили М.А. Moskowitz и соавт (1979) во второй половине 20 века сформировать обобщенную тригеминоваскулярную концепцию ее развития [Moskowitz M.A. et al., 1979]. Последующие многочисленные исследования представили доказательства механизмов, ассоциированных с тригеминоваскулярной активацией. Центральным звеном патогенеза боли является стимуляция волокон тройничного нерва, иннервирующих сосуды твердой мозговой оболочки, что вызывает секрецию провоспалительных цитокинов [Yamanaka G et al., 2021] и вазоактивных пептидов [Messlinger K. et al., 2011]. Следствием данных событий является расширение сосудов твердой мозговой оболочки и развитие нейrogenного воспаления, что и формирует сам феномен боли.

К настоящему времени в эксперименте установлено значение для развития приступа мигрени факторов вазодилатации (CGRP, субстанции P), и провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β (Рисунок 1) [Thuraiayah, J. et al., 2022].

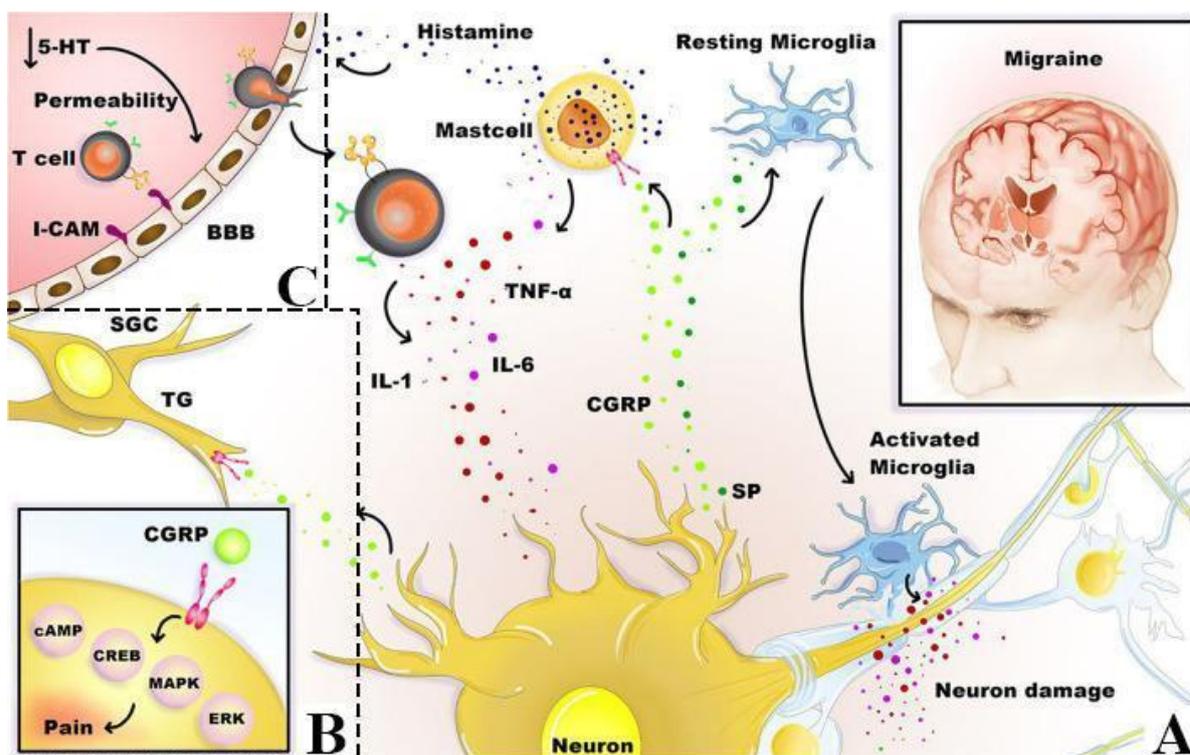


Рисунок 1 – Схема основных путей нейровоспаления при мигрени. **А** - Стимуляция нейронов тройничного нерва вызывает высвобождение нейропептидов (CGRP, субстанция P (SP)), что приводит к дегрануляции тучных клеток, инфильтрации лейкоцитов, активации глиальных клеток и увеличению продукции провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 и IL-6. **В** - Глиальные клетки-сателлиты (SGCS) и ганглии тройничного нерва (TG) экспрессируют рецепторы для CGRP, который стимулирует внутриклеточные сигнальные молекулы, связанные с болью, такие как cAMP, CREB, MAPK и ERK. **С** - Под влиянием воспаления активированная микроглия, Т-клетки и тучные клетки могут активировать выработку цитотоксических медиаторов в ЦНС и приводить к расширению сосудов твердой мозговой оболочки [Salahi M. et al., 2022].

Следует отметить, что результаты исследований уровня цитокинов в крови у пациентов с мигренью вне приступа противоречивы. Уровни TNF- α у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой в одних исследованиях не различались [Uzar E. et al., 2011; Guo S. et al., 2017], в

других – были значимо более высокими [Yücel M. et al., 2016] или низкими [Sarchielli P. et al., 2006]. F. Perini и соавт (2005) было показано повышение уровня TNF- α в крови во время приступа мигрени [Perini F. et al., 2005]. Уровни IL-6 у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой в некоторых исследованиях были значимо выше [Fidan I. et al. 2006], в других – не имели различий [Wang Y. et al., 2015; Karaaslan Z. et al., 2020].

Согласно проведенным исследованиям, уровень IL-10 в периоды приступов мигрени повышается по сравнению с межприступными периодами [Fidan I. et al. 2006; Sarchielli P. et al., 2006].

Имеются данные единичных исследований, выявивших повышенные уровни IL-1 [Bougea A. et al., 2020], VEGF-a [Mozafarihashjin M. et al., 2022] и TGF-b [Taheri M. et al., 2021] у пациентов с мигренью по сравнению с группой контроля.

Таким образом, результаты исследований уровней цитокинов свидетельствуют об их участии в процессе нейровоспаления, однако, к настоящему моменту, эффективность их использования в качестве маркеров выраженности воспаления и предикторов неэффективности профилактического лечения при мигрени не определена.

Новым направлением изучения связи воспаления с тяжестью течения заболеваний является оценка активации белкового комплекса, получившего название NLRP3-инфламмосома. На данный момент значение инфламмосомы NLRP3 в патогенезе мигрени было впервые показано в эксперименте, проведенном Yajuan W. и коллегами (2022). В ходе эксперимента использовали мышиную модель мигрени, которая вызывала приступы мигрени путем нанесения воспалительного раствора на твердую мозговую оболочку. Результаты показали, что повторная стимуляция твердой мозговой оболочки вызывает активацию инфламмосомы NLRP3 и высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18) и GSDMD

[Wang Y. et al., 2022]. В 2023 году Yamanaka G. и коллеги провели эксперимент на мышинных моделях мигрени, в результате которого было установлено, что после того, как запускающий фактор вызывает кортикальную деполяризацию, открывается мегаканал паннексина-1 и активируется комплекс инфламмасом, состоящий из NLRP3 и эффекторного белка (пре-каспазы-1). Образование комплекса инфламмасом активирует общую каспазу-1, которая преобразуется в активную расщепленную каспазу-1. Активированная каспаза-1 может расщеплять как предшественники IL-1 β и IL-18 на активные воспалительные цитокины, зрелые IL-1 β и IL-18, так и может расщеплять и активировать общую каспазу-3, которая в дальнейшем расщепляется и индуцирует апоптоз. Активная каспаза-1 также расщепляет предшественник гасдермина (GSDMD-FL) до гасдермина (GSDMD-NT), провоцируя пироптоз, лизогенный тип гибели клеток [Yamanaka G. et al., 2023].

Интерес представляет и исследование отдельных нецитокиновых компонентов инфламмасы. В 2024 году были опубликованы результаты первого исследования уровня гасдермина D в периферической крови у пациентов с мигренью [Ocal R. et al., 2024]. Было обнаружено, что интенсивность приступа коррелирует с уровнем GSDMD. В то же время уровни GSDMD у пациентов с мигренью и в контрольной группы не выявили существенной разницы как в периоды отсутствия симптомов, так и в периоды приступов мигрени. Также не получено различий уровня GSDMD у пациентов с ХМ и ЧЭМ. Учитывая высокое значение GSDMD в развитии воспаления, полученные корреляции между GSDMD и тяжестью течения мигрени требуют дальнейшего изучения. В отношении остальных компонентов инфламмасы клинические исследования на пациентах с мигренью не проводились.

В развитии приступа мигрени наиболее изученной среди всех биологических молекул является CGRP, подтверждением чего является выход на рынок сразу нескольких эффективных анти-CGRP препаратов [Ной S.M., 2018; Markham A., 2018; Yvette N., 2018; Sohita D., 2020]. Кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) высвобождается из терминалей ноцицептивных волокон тройничного ганглия, что приводит к расширению менингеальных сосудов и стимуляции А δ -волокон тройничного нерва. Действие анти-CGRP препаратов приводит к ингибированию вазодилатации, соответственно, ослаблению высвобождения глутамата из А δ -волокон (Рисунок 2А). Ноцицептивные сигналы от болевого пути тройничного нерва достигают нескольких областей коры (Рисунок 2В), приводя к активации NMDA-рецепторов (Рисунок 2С). Действие анти-CGRP терапии, сопряжено с ингибированием болевой импульсации по тройничному нерву, что способствует снижению уровня внеклеточного глутамата в коре головного мозга (Рисунок 2D). Данное взаимодействие CGRP с глутаматергической активацией в коре получило название глутаматной CGRP-опосредованной модели [Al-Karagholi MA-M., 2023].

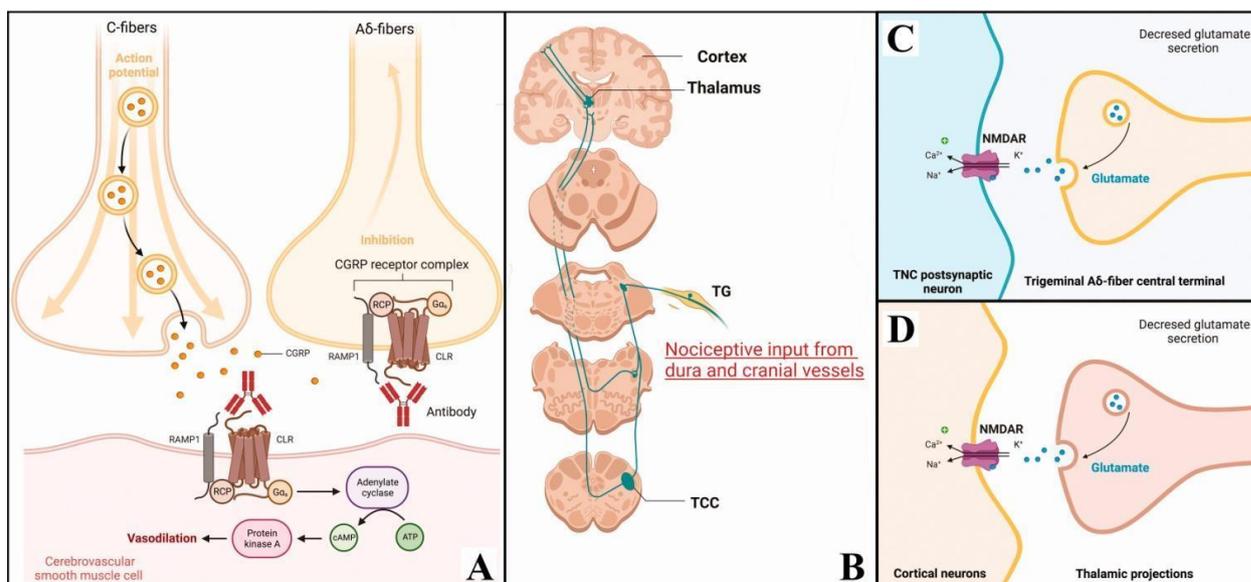


Рисунок 2 – Схема путей патогенеза приступа мигрени при участии CGRP. На рисунке представлен патогенез приступа мигрени на основе действия препарата моноклональных антител к рецептору CGRP (Эренумаба). Похожий механизм развивается при применении моноклонального антитела к белку CGRP (Фреманезумаба).

Первые сведения о связи уровня CGRP с выраженностью мигрени были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на пациентах с мигренью L.H. Lassen и коллег в 2002 году. Пациенты-добровольцы, которым в кровь вводился CGRP человека, имели большую интенсивность головной боли, чем из группы плацебо [Lassen L.H. et al., 2002]. В 2015 году одно испанское исследование показало высокий уровень CGRP у пациентов с хронической мигренью [Cernuda-Morollón E. et al., 2015]. А в 2018 году другое испанское исследование показало, что уровень CGRP был выше у пациентов, ответивших на лечение ботулотоксином [Domínguez C. et al, 2018].

Несмотря на эти результаты, существуют другие работы, противоречащие полученным данным. J.F. Tvedskov и коллеги (2005 год) провели исследование уровня CGRP в крови во время и вне приступа

мигрени и не выявили различий между этими двумя стадиями [Tvedskov J.F. et al., 2005]. Результаты работы со схожим дизайном, проведенным в Турции, подтверждают отсутствие различий уровня CGRP в болевом и вне болевом периодах. [Nanci F. et al., 2021].

В 2024 году были представлены результаты большого мета-анализа исследований уровня CGRP у пациентов с мигренью, основанные на 53 исследованиях у 3598 пациентов [Gárate G. et al., 2024]. Авторы отметили высокую вариабельность дизайна научных работ, методологии, результатов и заключений, полученных в ходе исследований по определению уровня CGRP у пациентов с мигренью. Мета-анализ показал, что содержание CGRP сохраняется в сыворотке крови в течение первых 24 часов при хранении образцов при температуре 4°C после свертывания и немедленного центрифугирования, хранение при температуре -80°C более 6 месяцев приводит к снижению уровня CGRP. Измерение концентрации CGRP в крови также зависит от используемого метода и от обнаруженной изоформы (альфа- и/или бета). Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что до окончательного подтверждения и клинического применения CGRP в качестве лабораторного биомаркера мигрени требуется согласование методологии его определения в периферической крови.

1.7. Роль энергетического обмена в патогенезе мигрени.

На протяжении последних лет активно обсуждается связь приступов мигрени с энергетическим метаболизмом в мозге. Учитывая высокую потребность мозга в энергии, основным ее субстратом является глюкоза, как источник быстрого получения большого количества энергии.

В 1935 году учеными было высказано предположение о связи мигрени с гипогликемией, что породило термин «гипокликемическая головная боль» [Gray P.A. et al., 1935]. Проведенные в дальнейшем экспериментальные

исследования позволили получить доказательства роли энергетического дисбаланса в запуске приступов мигрени. Было предположено, что избыточная сенсорная нагрузка при сниженном энергетическом резерве способна активировать тригеминоваскулярную систему, которая реагирует на изменение коркового гомеостаза и участвует в запуске приступа мигрени [Schoenen J., 1994; Karatas H. et al., 2013].

В последние годы появились исследования, направленные на уточнение связи энергетического дисбаланса в мозге и приступов мигрени. Это позволило L. Del Moro в 2022 году сформулировать «нейроэнергетическую гипотезу» мигрени, в соответствии с которой приступ мигрени является реакцией на несоответствие энергетических резервов мозга и рабочей нагрузки [Gross E.C. et al., 2019; Del Moro L. et al., 2022].

Метаболизм глюкозы при обеспечении мозга энергией неразрывно связан с инсулином. Инсулин способствует поступлению глюкозы из крови преимущественно в жировые и мышечные клетки, блокирует транспортеры карнитина и, следовательно, проникновение свободных жирных кислот в клетки, обеспечивает транспорт глюкозы в эндотелиальных клетках, астроцитах и олигодендроцитах. Исследование I. Rainero и соавторов (2018) показало связь между мигренью и инсулинорезистентностью [Rainero I. et al., 2018]. А исследование Z.O. Siva и соавторов в том же году, подтвердило корреляцию степени инсулинорезистентности с хронизацией мигрени [Siva Z.O. et al., 2018]. Патофизиология данных взаимоотношений окончательно не уточнена. Согласно мнению E.C. Gross и коллег (2019) на первом этапе инсулинорезистентность является временной реакцией, обеспечивающей энергетические потребности мозга и данный эффект «сбережения глюкозы» обычно наблюдается, когда доступность глюкозы низкая, тогда как хроническая инсулинорезистентность способствует устойчивому нарушению гомеостаза глюкозы и тяжелому течению мигрени [Gross E.C. et al., 2019].

При недостатке глюкозы в организме человека начинают синтезироваться кетоновые тела (Рисунок 3), которые используются как альтернативный источник энергии клетками мозга [Edmond J. et al., 1987]. Большая роль при этом процессе отводится D-бета-гидроксибутирату, доля которого доходит до 70% при синтезе кетоновых тел [Dedkova E.N. et al., 2014]. Они являются альтернативным источником энергии для мозга и имеют большую эффективность. При синтезе АТФ в митохондриях D-бета-гидроксибутират производит больше молекул АТФ на каждую потребляемую молекулу кислорода, чем многие другие субстраты [Sato K. et al., 1995]. Это подтверждается в ходе эксперимента, проведенного на крысах в условиях гипогликемии (голод в течение 36 часов), которым внутривенно вводился D-бета-гидроксибутират. Было показано, что высокая концентрация D-бета-гидроксибутирата полностью удовлетворяет все основные энергетические потребности мозга [Chowdhury G.M. et al., 2014].

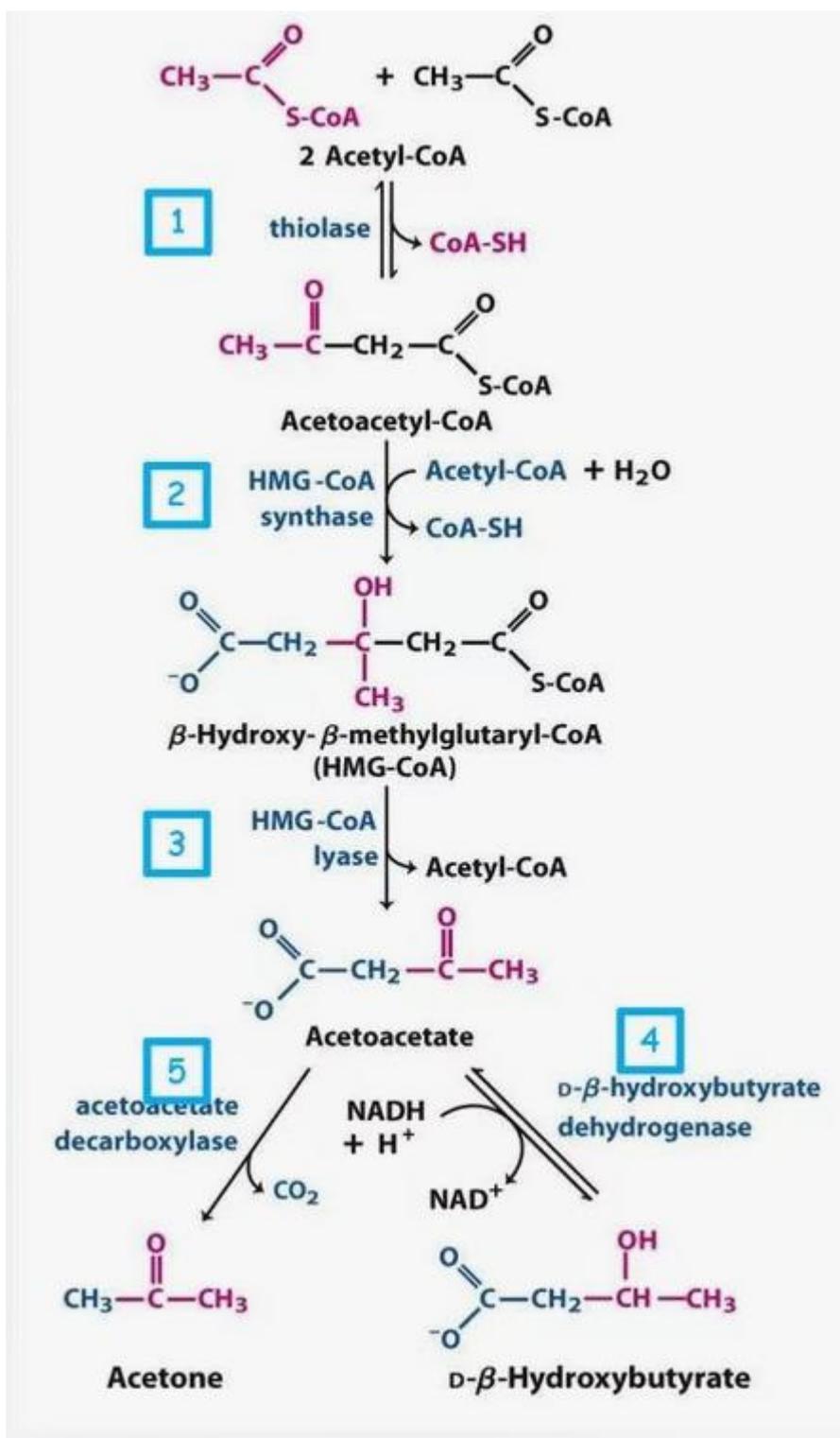


Рисунок 3 - Синтез кетонových тел. Две молекулы ацетил-КоА конденсируются с образованием ацетоацетил-КоА (1). К нему присоединяется третья молекула ацетил-КоА – образуется ГМГ-КоА (2). ГМГ-КоА превращается в ацетоацетат (3). Ацетоацетат превращается в гидроксibuтират (4) и ацетон (5).

Основываясь на энергетических свойствах кетоновых тел, многие исследователи задались вопросом об их месте в нейроэнергетической гипотезе патогенеза мигрени. В последние годы было проведено сразу несколько исследований влияния повышенной выработки кетоновых тел на тяжесть состояния пациентов с мигренью. Чтобы достичь высокого уровня системного кетоза, людям необходимо соблюдать диету с высоким содержанием жиров, умеренным содержанием белков и очень низким содержанием углеводов. Для этой цели многие исследователи использовали кетогенную диету. Результаты исследований указывают на снижение частоты дней с головной болью у пациентов с мигренью при соблюдении кетогенной диеты на протяжении нескольких месяцев [Bongiovanni D. et al., 2021; Valente M. et al., 2022; Lovati C. et al., 2022].

Полученные данные указывают на необходимость дополнительного изучения роли энергетического метаболизма в патогенезе мигрени. Это улучшит понимание ее патофизиологии.

Частая эпизодическая и хроническая мигрень значительно снижают качество жизни пациентов. Высокая инвалидизация при этих формах мигрени связана не только с высокой частотой приступов головной боли, но и с развитием тяжелой сопутствующей психоэмоциональной дисфункции. Таким пациентам необходим своевременный подбор эффективной профилактической терапии, так как при длительном течении заболевания и множестве неудачных попыток, высока вероятность развития устойчивых к лечению - резистентных и рефрактерных форм. В настоящее время проведено небольшое количество исследований для уточнения маркеров-предикторов устойчивости пациентов к лечению, результаты которых по большей части противоречивы. Необходимо продолжить работу в этом направлении для улучшения качества подбора профилактической терапии и разработки новых лекарственных препаратов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва) с 2021 по 2023 гг. Клиническая часть выполнялась на базе 3-го неврологического отделения. В исследование включались пациенты с мигренью, отвечающих критериям включения и невключения.

2.1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп

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 (больше 15 дней с головной болью, из которых как минимум 8 с мигренью в месяц за последние 3 месяца);
- 3) длительность заболевания (мигрени) - 12 месяцев перед включением в исследование;
- 4) для пациентов с мигренью на профилактическом лечении классическими препаратами – прием 2-3 препаратов в стабильной дозе 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) изменение схемы приема препаратов для профилактики мигрени менее чем за 1 месяц до исследования;

- 3) использование устройств или процедур, основанных на электрической стимуляции, для профилактики мигрени в течение 2 месяцев до включения в исследование;
- 4) тяжелые психические расстройства;
- 5) беременность и лактация;
- 6) алкогольная и другие виды зависимостей;
- 7) наличие сосудистых факторов риска – артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения;
- 8) наличие каких-либо изменений на МРТ головного мозга, кроме единичной мелкоочаговой гиперинтенсивности белого вещества, встречающихся у части пациентов с мигренью;
- 9) заболевания почек, эндокринной системы, крови, сердца, в том числе нарушения ритма сердца;
- 10) отказ пациента от исследования.

В соответствии с основными критериями включения / невключения в исследование было отобрано 120 пациентов. У 88 пациентов были взяты образцы крови.

Контрольную группу составили 20 добровольцев без клинических признаков мигрени сопоставимые по возрасту и полу.

Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН №1-1/22 от 19.01.2022.

Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб, общего анамнеза, анализа течения заболевания, тщательный соматический и неврологический осмотр, а также заполнение шкал и опросников самооценки.

На первом этапе на основании анамнестических сведений и дневника головной боли и в соответствии с общепринятой классификацией головной боли [МКГБ-3, 2018] уточнялся вид мигрени – с или без ауры, эпизодическая частая (<15 приступов в месяц) или хроническая (>15 приступов в месяц).

У всех пациентов оценивалось *качество жизни* с помощью специализированных опросников влияния мигрени на качество жизни (опросник Migraine Disability Assessment (MIDAS) [Stewart W.F. et al., 2001], индекс Headache Impact Test - 6 (HIT-6) [Kosinski M. et al., 2003], опросник SF-36 [Ware J.E. et al., 1993])

У всех участников исследования оценивался психоэмоциональный статус:

- 1) *тревога и депрессия* с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) [Морозова М.А. и др., 2023; Zigmond A.S. et al., 1983] и шкалы депрессии Бека [Beck A.T. et al., 1996].
- 2) *интероцепция* по реакции на боль (тест Спилбергера-Ханина [Спилбергер Ч.Д., адаптация Ханин Ю.Л., 2002]), стресс (шкалы воспринимаемого стресса [Cohen S. et al., 1988], наличие соматизированных расстройств (опросник соматизированных расстройств [Rief W. et al., 1997], алекситимии (Торонтская шкала 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, которым при необходимости проводилась ее коррекция путем увеличения дозировок уже принимаемых лекарственных препаратов или назначение дополнительных в соответствии общепринятыми

рекомендациями [Министерство здравоохранения РФ, 2021]. В другой группе пациенты получали препарат моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду (Фреманезумаб) в качестве монотерапии или дополнительной к принимаемой таблетированной терапии. Препарат моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду (Фреманезумаб) вводился в дозе 225 мг в форме шприц-ручки 1,5 мл. Специально обученный медицинский персонал проводил последовательное единовременное подкожное введение препарата из 3 шприц-ручек (суммарная доза 675 мг) на расстоянии не менее 5 см друг от друга в предплечье или бедро или околопупочную область.

Анализ рациона питания. 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], в который заносили блюдо и его вес. На основании этих данных проводился автоматизированный расчет содержания компонентов пищи (белков, жиров и углеводов) в суточном рационе. Полученные данные передавались врачу-исследователю, который производил расчет потребления (г) белков, жиров и углеводов; доли (%) основных компонентов пищи (белков, жиров и углеводов) в суточном пищевом рационе и коэффициенты отношений долей основных компонентов пищи между собой (жиры/углеводы, жиры/белки, углеводы/белки).

2.2. Лабораторные методы исследования

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

Они включали факторы:

- 1) воспалительные (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-1-бета (IL-1b), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-18 (IL-18), гасдермин D, Каспаза-1);
- 2) вазодилатирующие (кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP));
- 3) ростковые (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-b1);
- 4) энергетического обмена (глюкоза, инсулин, С-пептид, лактат, пируват, соотношение лактат/пируват).

Лабораторные методы исследования проводились на базе отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН (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. Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований. 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), ФНО – альфа (пг/мл) , TGF-b1(нг/мл), IL-1b (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 планшетном ридере РЕАЛ-Бест (Россия) и VICTOR 2 (Perken Elmer, США) с применением наборов реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай), Вектор-Бест (Россия), Affymetrix eBioscience (США), CUSABIO (Китай).

Этапы иммуноанализа сэндвич-типа: 1) в лунки планшета с иммобилизованными моноклональными или аффинно-очищенными поликлональными антителами вносили исследуемые образцы, калибраторы, положительный и отрицательный контроли в различных разведениях; 2) инкубировали и отмывали/промывали плашку с образцами; 3) в лунки планшета вносили конъюгат (меченные ферментом моноклональные или поликлональные антитела); 4) инкубировали и отмывали/промывали плашку с образцами; 5) вносили субстрат, инкубировали; 6) реакцию останавливали при достижении оптимального окрашивания в лунках с положительным контролем; 7) проводили считывание результатов на ИФА-ридере. В иммуноанализе сэндвич-типа для повышения высокой чувствительности и специфичности при определении антигена были использованы антитела, специфичные к двум различным эпитопам антигена, способные связывать антитела или обладать повторяющимися, 40 пространственно разделенными эпитопами одинаковой специфичности. Конкурентный вариант анализа основан на конкуренции меченых (конъюгат) и немеченых (исследуемых) антител за связывание с антигеном, адсорбированным на твердой фазе. Принимается, что количество фермента, присоединившегося к твердой фазе, уменьшается пропорционально содержанию в смеси свободных антител. Для определения антигена использовался тот же вариант, но в этом случае искомым антигеном конкурировал с меченым, стандартным антигеном за связывание с антителами, иммобилизованными на поверхности твердой фазы. Этапы конкурентного типа ИФА: 1) в лунки планшета с иммобилизованными специфическими для выявляемого антигена

моноклональными антителами вносили антиген в известной концентрации, исследуемые образцы, положительный и отрицательный контроли. Для построения калибровки использовали стандартный немеченый антиген в различных разведениях; 2) инкубировали и отмывали/промывали плашку с образцами; 3) вносили субстрат, инкубировали; 4) реакцию останавливали при достижении оптимального окрашивания в лунках с положительным контролем; 5) проводили считывание результатов на ИФА-ридере. Принималось, что количество антигена в исследуемом образце – обратно пропорционально ферментативной активности на твердой фазе.

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 – гидроксibuтират (ммоль/л) измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I (Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания), Абрис (Россия) и ДиаСис (Германия).

2.3. 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 среднее квадратичное 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с мигренью

В исследовании приняли участие 120 пациентов с мигренью и 20 пациентов группы контроля. В Таблице 2 содержится основная характеристика пациентов с мигренью, включенных в исследование.

Они были разделены на 2 группы - пациенты с частой эпизодической мигренью и пациенты с хронической мигренью. Участники обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу. В обеих группах преобладали женщины – 88,89% в группе пациентов с частой эпизодической мигренью и 80,3% в группе пациентов с хронической мигренью. Группы статистически различались по числу дней с головной болью в месяц - в группе пациентов с хронической мигренью этот показатель был значительно выше ($23,26 \pm 6,16$).

Таблица 2

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 ¹⁻²
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	0,000
Интенсивность головной боли (ВАШ) баллы, (M±SD)	8,48±1,43	8,54±1,33	8,44±1,52	0,957

Таблица 2

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=120	Пациенты с ЧЭМ, n=54 (1)	Пациенты с ХМ, n=66 (2)	p ¹⁻²
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

Тяжелые психоэмоциональные нарушения - клинически выраженная депрессия по шкале ГШТД наблюдались у 22,73% пациентов с хронической мигренью и у 12,96% пациентов с частой эпизодической мигренью (Таблица 3).

Таблица 3

Психоэмоциональный статус 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 ¹⁻²
Тревога					
Шкала ГШТД, n (%)					
• отсутствует (0-7 баллов)	58 (48,33)	24 (44,44)	34 (51,52)	20 (100)	0,046
• субклинически выраженная (8-10 баллов)	30 (25,00)	14 (25,93)	16 (24,24)	0	0,932
• клинически выраженная (>11)	32 (26,67)	16 (29,63)	16 (24,24)	0	0,734

Таблица 3

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=120	Пациенты с ЧЭМ, n=54 (1)	Пациенты с ХМ, n=66 (2)	Контроль, n=20 (3)	P ¹⁻²
Депрессия					
Шкала ГШТД, n (%):					
• отсутствует (0-7 баллов)	62 (51,67)	31 (57,41)	31 (46,97)	20 (100)	0,156
• субклинически выраженная (8-10 баллов)	36 (30,00)	16 (29,63)	20 (30,30)	0	0,986
• клинически выраженная (>11)	22 (18,33)	7 (12,96)	15 (22,73)	0	0,031
Шкала депрессии Бека, Me [Q25%; Q75%]	12,00 [6,00; 20,50]	10,50 [6,00; 18,00]	14,00 [7,00; 24,00]	3,00 [1,00; 5,00]	0,189

При оценке качества жизни, у пациентов с хронической мигренью были выявлены более высокие показатели по шкале MIDAS (70,00 [44,00; 102,00]) и тесту НТ-6 (66,26±5,42) (Таблица 4).

Таблица 4

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 ¹⁻²
MIDAS опросник, баллы, Me [Q25%; Q75%]	64,00 [41,50; 96,50]	59,00 [38,00; 90,00]	70,00 [44,00; 102,00]	-	0,001

Таблица 4

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=120	Пациенты с ЧЭМ, n=54 (1)	Пациенты с ХМ, n=66 (2)	Контроль, n = 20 (3)	P ¹⁻²
НIT-6 шкала, баллы, (M±SD)	65,35± 6,5	64,24± 7,51	66,26± 5,42	-	0,013
SF-36 опросник, (M±SD): Физический компонент здоровья					
• 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
Психологический компонент здоровья					
• 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

По уровню интероцепции не было выявлено существенных различий между пациентами с частой эпизодической и хронической мигренью (Таблица 5).

Таблица 5

Интероцепция 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 ¹⁻²
Шкала воспринимаемого стресса, (M±SD)	26,97±6,70	26,31±6,41	27,52±6,94	6,85±4,20	0,741
Тест Спилбергера-Ханина, (M±SD)	46,73±9,10	43,49±7,34	49,85±9,53	23,30±2,92	0,688
Опросник соматизированных расстройств (SOMS-2), (M±SD)	17,12±7,86	16,49±7,30	17,72±8,38	5,85±4,16	0,718
Торонтская шкала алекситимии (TAS-20), (M±SD)	56,33±8,52	55,14±8,08	57,46±8,83	28,15±4,27	0,692

31,48% пациентов с частой эпизодической мигренью, до участия в исследовании, не принимали препараты для профилактической терапии мигрени и 33,33% принимали 1-2 группы препаратов. В группе пациентов с хронической мигренью 19,70% пациентов ранее не получали профилактическое лечение мигрени и 28,79% принимали 1-2 группы препаратов (Таблица 6).

Таблица 6

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 ¹⁻²
Ранее не проводилось (n, %)	30 (25,00)	17 (31,48)	13 (19,70)	0,022
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

На Рисунке 4 представлено распределение пациентов по схемам приема лекарственных препаратов.

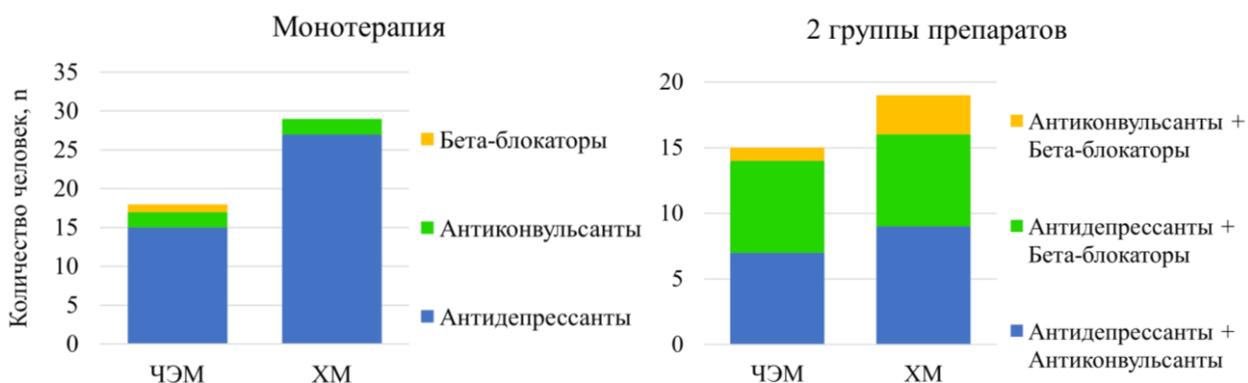


Рисунок 4 – Профилактическое лечение мигрени: А – монотерапия, Б – терапия двумя группами препаратов

3.2. Оценка эффективности профилактической терапии мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду (Фреманезумабом).

В Таблице 7 содержится основная информация о пациентах с мигренью, согласившихся на введение моноклонального антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду (Фреманезумаба)

Таблица 7

Общая характеристика пациентов до введения моноклонального антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду (Фреманезумаба)

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЧЭМ, n=27 (1)	Пациенты с ХМ, n=33 (2)	p ¹⁻²
Средний возраст, годы, (M±SD)	35,5±8,96	35,9±8,1	32,2±9,7	0,761
Женщины, n (%)	51 (85,00)	23 (85,00)	28 (85,00)	0,978
Мужчины, n (%)	9 (15,00)	4 (15,00)	5 (15,00)	0,902
Наследственный анамнез, n (%)	26 (43,33)	11 (40,74)	15 (45,45)	0,879
Число дней с головной болью в месяц, (M±SD)	16,43±7,06	10,50±2,27	20,97±6,0,5	0,000
Интенсивность ГБ (ВАШ) баллы, (M±SD)	8,05±1,69	8,50±1,53	7,71±1,72	0,866
MIDAS опросник, баллы, Me [Q25%; Q75%]	69 [45;129]	61 [41;81]	95 [49;156]	0,000
НПТ-6 шкала, баллы, (M±SD)	65,34±6,13	65,10±7,32	66,01±5,22	0,256

Таблица 7

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЧЭМ, n=27 (1)	Пациенты с ХМ, n=33 (2)	p ¹⁻²
ГШТД тревога, n (%):				
• отсутствует (0-7 баллов)	33 (55,00)	15 (55,55)	18 (54,55)	0,799
• субклинически выраженная (8-10 баллов)	12 (20,00)	4 (14,82)	8 (24,24)	0,046
• клинически выраженная (≥11 баллов)	15 (25,00)	8 (29,63)	7 (21,21)	0,655
ГШТД депрессия, n (%):				
• отсутствует (0-7 баллов)	41 (68,33)	22 (81,48)	19 (57,58)	0,049
• субклинически выраженная (8-10 баллов)	9 (15,00)	2 (7,41)	7 (21,21)	0,012
• клинически выраженная (≥11 баллов)	10 (16,67)	3 (11,11)	7 (21,21)	0,023
Профилактическое лечение (исходное), n (%):				0,036
• Ранее не проводилось	17 (28,33)	10 (37,03)	7 (21,21)	
• Монотерапия	19 (31,67)	7 (25,93)	12 (36,37)	0,074
• 2 группы препаратов	21 (35,00)	7 (25,93)	14 (42,42)	0,011
• 3 группы препаратов	3 (5,00)	3 (11,11)	0	0,000

Таблица 7

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЧЭМ, n=27 (1)	Пациенты с ХМ, n=33 (2)	p ¹⁻²
Профилактическое лечение (скорректированное), n (%):				
• Монотерапия	17 (28,33)	10 (37,03)	7 (21,21)	0,036
• 2 группы препаратов	19 (31,67)	7 (25,93)	12 (36,37)	0,074
• 3 группы препаратов	21 (35,00)	7 (25,93)	14 (42,42)	0,011
• 4 группы препаратов	3 (5,00)	3 (11,11)	0	0,000

Из 120 пациентов, включенных в исследование, 60 пациентов согласились на введение моноклонального антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду (Фреманезумаба) для профилактического лечения мигрени.

Группа пациентов с частой эпизодической мигренью составила 27 человек (23 женщины и 4 мужчины), средний возраст $35,9 \pm 8,1$ лет. У данной группы исходное среднее количество дней с головной болью в месяц составило $10,4 \pm 2,3$. К концу третьего месяца, после введения препарата, уменьшение количества дней с головной болью в месяц, по сравнению с исходным уровнем, на 30, 50 и 75% было отмечено у 85,2, 77,8 и 37,1% пациентов соответственно (Рисунок 5). 14,8% пациентов не ответили на введение моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду, показав снижение частоты дней с головной болью в месяц меньше чем на 30%.

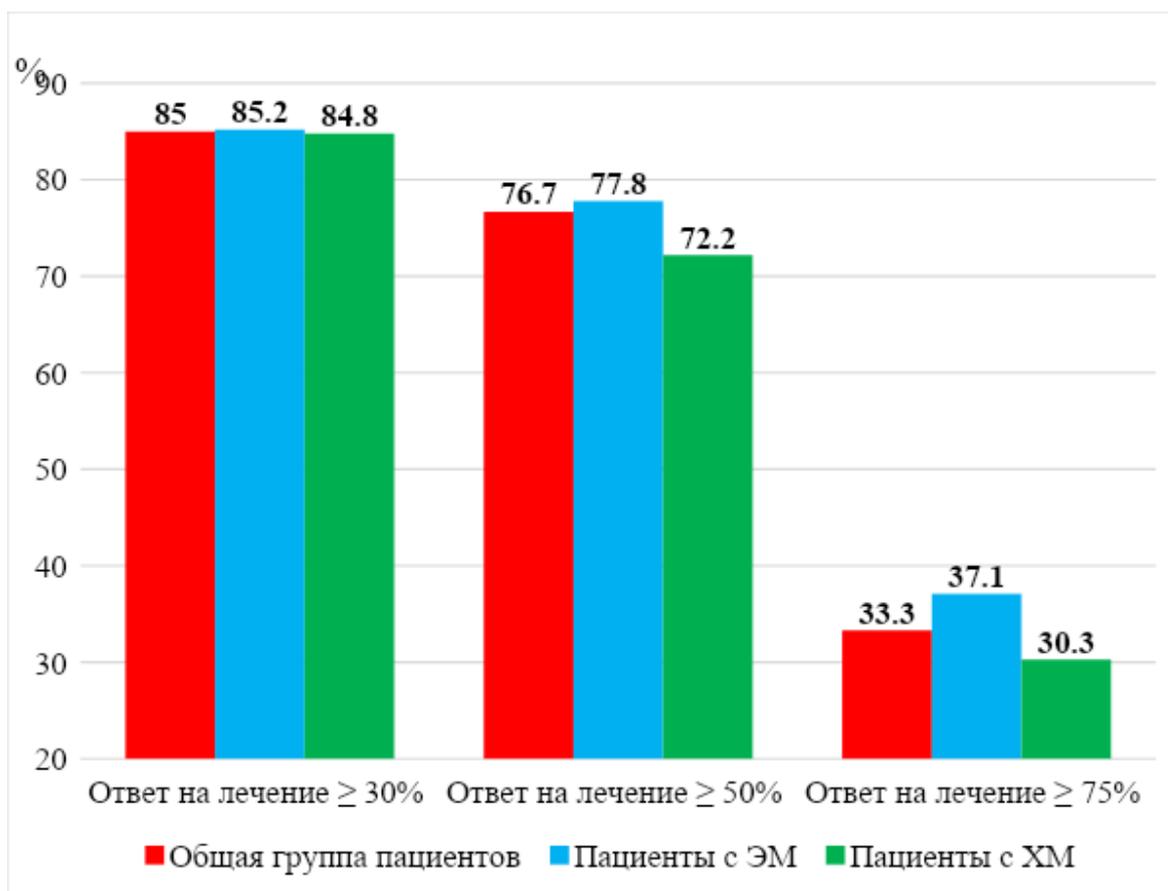


Рисунок 5 – Снижение числа дней с головной болью в месяц к концу третьего месяца введения Фреманезумаба

В группу с хронической мигренью вошли 33 пациента (28 женщин и 5 мужчин), средний возраст $32,2 \pm 9,7$ лет. Среднее количество дней с головной болью в месяц до введения препарата в этой группе составило $21,1 \pm 6,2$. К концу третьего месяца, после введения препарата, уменьшение количества дней с головной болью в месяц, по сравнению с исходным уровнем, на 30, 50 и 75% отметили 84,8, 72,7 и 30,3% пациентов соответственно (Рисунок 5). На терапию моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду, не ответили 15,2% пациентов, показав снижение частоты дней с головной болью в месяц меньше чем на 30%.

Эффективность профилактической терапии МАТ к CGRP как монотерапии составила 82%, второго препарата – 79%, третьего препарата – 71%, в качестве 4 препарата не имело эффективности (Рисунок 6).

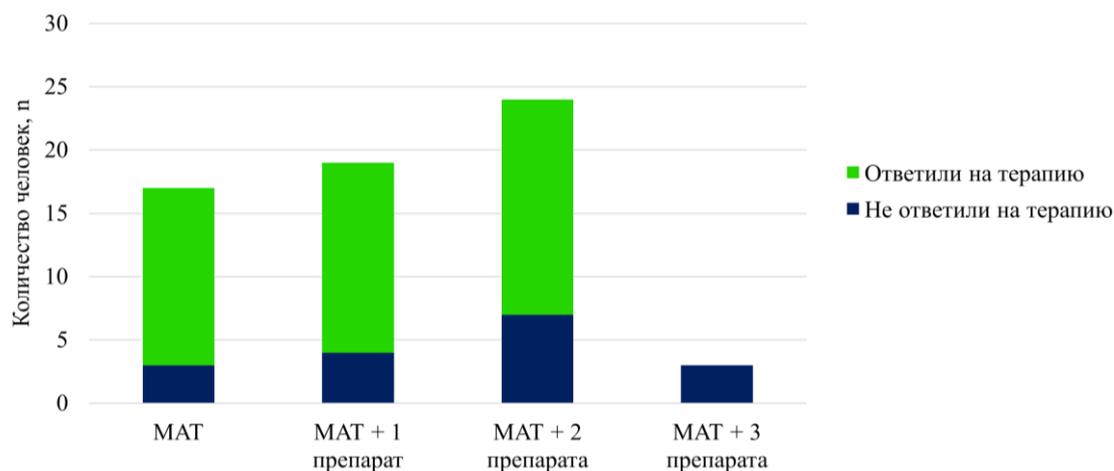


Рисунок 6 – Эффективность профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP в качестве монотерапии и дополнительного препарата.

3 (5%) пациента из 60 отметили 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.

3.3. Оценка эффективности профилактической терапии мигрени таблетированными препаратами первого и второго выбора.

Из 120 пациентов, включенных в исследование, 60 пациентов остались на таблетированной профилактической терапии. Их характеристика представлена в Таблице 8.

Таблица 8

Общая характеристика пациентов на момент начала исследования

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЭМ, n=30 (1)	Пациенты с ХМ, n=30 (2)	p ¹⁻²
Средний возраст, годы, (M±SD)	34,47±9,56	34,47±9,73	34,47±9,39	0,967
Женщины, n (%)	48 (80,00)	25 (83,33)	23 (76,67)	0,672

Таблица 8

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЭМ, n=30 (1)	Пациенты с ХМ, n=30 (2)	p ¹⁻²
Мужчины, n (%)	12 (20,00)	5 (16,67)	7 (23,33)	0,141
Наследственный анамнез, n (%)	21 (35,00)	10 (33,33)	11 (36,67)	0,767
Число дней с головной болью в месяц, (M±SD)	16,58±8,15	9,70±2,04	23,47±5,82	0,000
Интенсивность головной боли (ВАШ) баллы, (M±SD)	8,65±1,11	8,30±1,24	9,00±0,82	0,037
MIDAS опросник, баллы, Me [Q25%; Q75%]	45 [26;76]	40 [25;68]	62 [44;90]	0,000
НГТ-6 шкала, баллы, (M±SD)	64,67±5,72	63,40±5,16	65,93±5,97	0,041
ГШТД тревога, n (%):				
• отсутствует (0-7 баллов)	31 (51,67)	12 (40,00)	19 (63,33)	0,001
• субклинически выраженная (8-10 баллов)	16 (26,67)	11 (36,67)	5 (16,67)	0,001
• клинически выраженная (≥11 баллов)	13 (43,33)	7 (23,33)	6 (20,00)	0,899
ГШТД депрессия, n (%):				
• отсутствует (0-7 баллов)	28 (46,67)	15 (50,00)	13 (43,33)	0,782
• субклинически выраженная (8-10 баллов)	22 (36,67)	9 (30,00)	13 (43,33)	0,132
• клинически выраженная (≥11 баллов)	10 (16,66)	6 (20,00)	4 (13,34)	0,126

Таблица 8

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЭМ, n=30 (1)	Пациенты с ХМ, n=30 (2)	p ¹⁻²
Профилактическое лечение (исходное), n (%):				
• Ранее не проводилось	13 (21,67)	7 (23,33)	6 (20,00)	0,914
• Монотерапия	28 (46,68)	11 (36,67)	17 (56,67)	0,017
• 2 группы препаратов	13 (21,67)	9 (30,00)	4 (13,33)	0,001
• 3 группы препаратов*	6 (10,00)	3 (10,00)	3 (10,00)	0,999
Профилактическое лечение (скорректированное), n (%):				
• Монотерапия	10 (16,67)	7 (23,33)	3 (10,00)	0,012
• 2 группы препаратов	40 (66,67)	17 (56,67)	23 (76,67)	0,044
• 3 группы препаратов	4 (6,67)	3 (10,00)	1 (3,33)	0,001

*Пациенты с резистентной мигренью, которым было рекомендовано проведение ботулинотерапии. В дальнейших расчетах не учитывались.

К концу третьего месяца исследования оценивалась эффективность различных схем профилактической терапии. Среди монотерапии наибольшим эффектом отметились бета-блокаторы – 75% пациентов ответили на терапию (Рисунок 7).

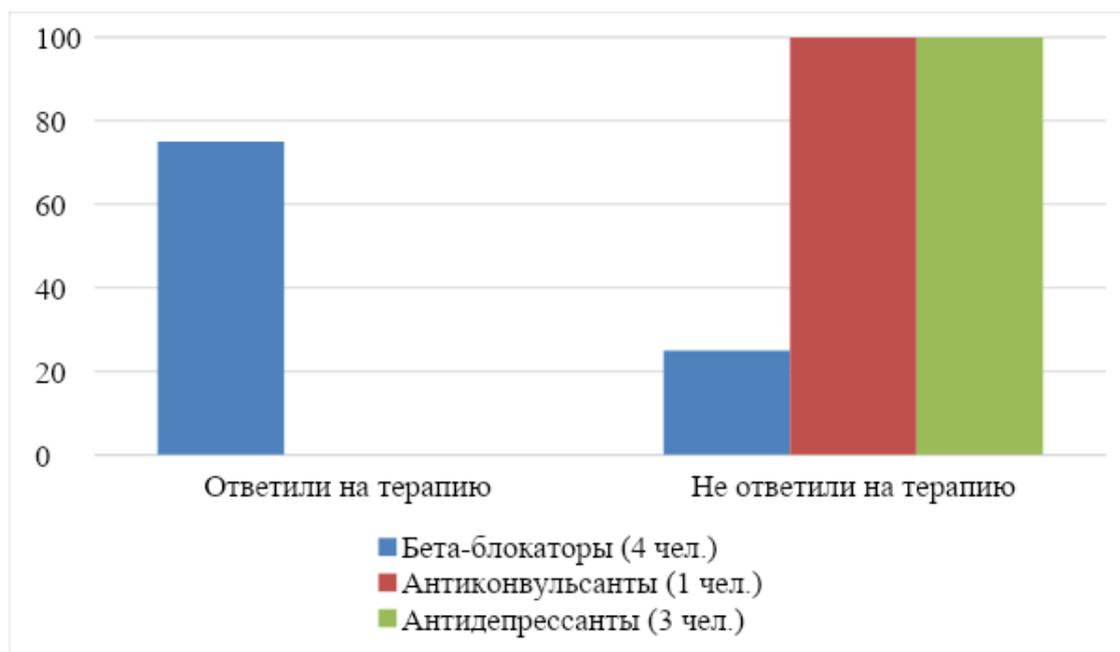


Рисунок 7 – Эффективность монотерапии таблетированными препаратами к концу третьего месяца

Эффективность схем терапии с использованием антидепрессантов и бета-блокаторов и антидепрессантов и антиконвульсантов показала равную эффективность на уровне 50% (Рисунок 8).

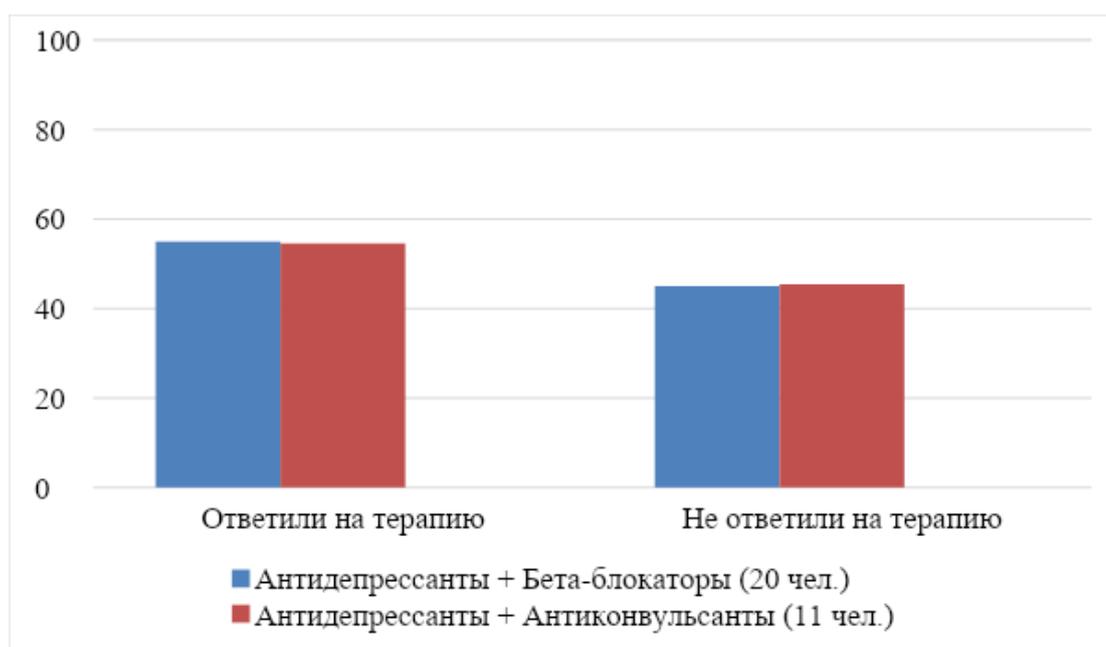


Рисунок 8 – Эффективность терапии 2 таблетированными препаратами к концу третьего месяца

Увеличение дозировок препаратов или добавление к двойной терапии третьего препарата не показало значительной эффективности (около 30%) (Рисунок 9).

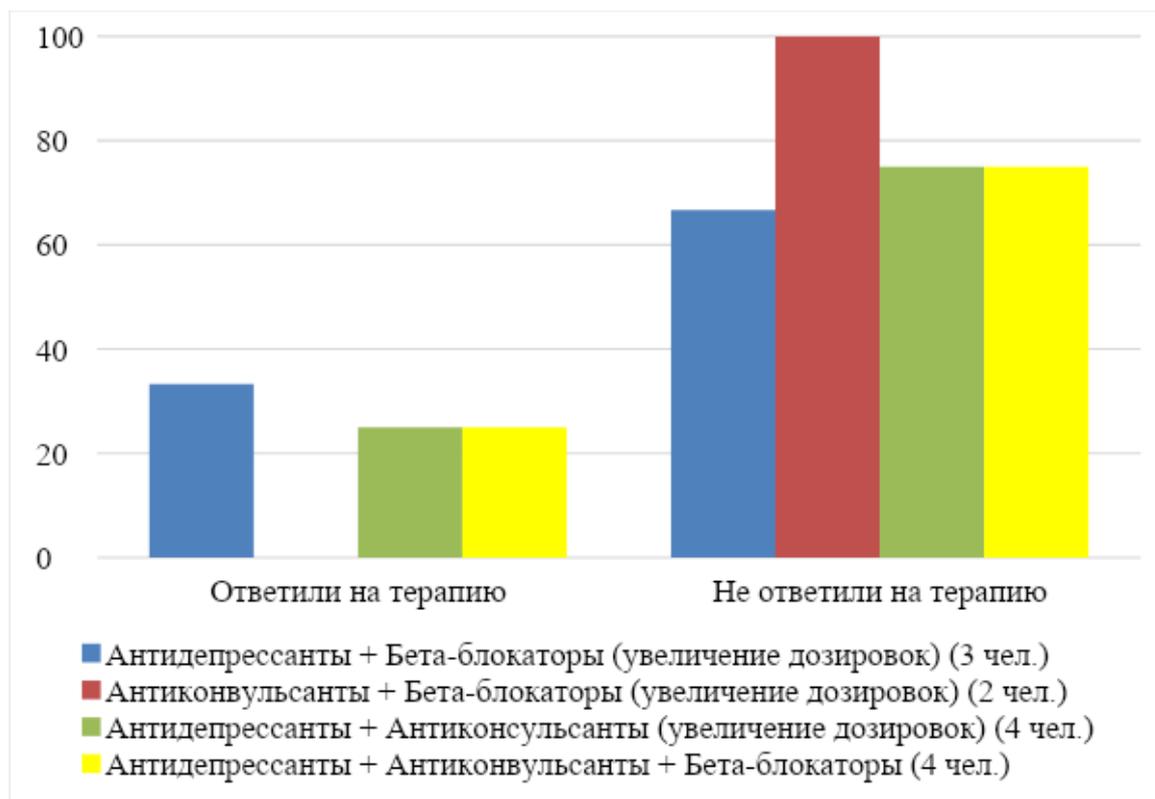


Рисунок 9 – Эффективность увеличения дозировки препаратов или добавления к терапии третьего препарата к концу 3 месяца.

3.4. Оценка связи продуктов питания, компонентов пищи и их отношений с частотой приступов мигрени

В Таблице 9 приведена общая характеристика пациентов и их рациона.

Таблица 9

Общая характеристика пациентов и их рациона

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЧЭМ, n=27 (1)	Пациенты с ХМ, n=33 (2)	p ¹⁻²
Средний возраст (годы, M±SD)	35,5±8,96	35,9±8,1	32,2±9,7	0,889
Женщины, n (%)	51 (85)	23 (85)	28 (85)	0,999
Мужчины, n (%)	9 (15)	4 (15)	5 (15)	0,999
Наследственный анамнез, n (%)	26 (43,3)	11 (40,1)	15 (45,4)	0,768
Число дней с головной болью в месяц (M±SD)	16,3±7,2	10,4±2,3	21,1±6,2	0,000
Продукты-провокаторы мигрени, n (%):				
красное вино	26 (43,3)	9 (33,3)	17 (51,5)	0,235
кофе	21 (35,0)	9 (33,3)	12 (36,4)	0,999
сыры	13 (21,7)	6 (22,2)	7 (21,2)	0,999
цитрусовые	4 (6,7)	1 (3,7)	3 (9,1)	0,677
бобовые	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,999
специи	12 (20,0)	4 (14,8)	8 (24,2)	0,146
сметана	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,999
помидоры	2 (3,3)	1 (3,7)	1 (3,0)	0,876
с нитритами/ глутаматом натрия	12 (20,0)	4 (14,8)	6 (18,2)	0,754

Таблица 9

Продолжение

Характеристика	Общая группа пациентов, n=60	Пациенты с ЧЭМ, n=27 (1)	Пациенты с ХМ, n=33 (2)	p ¹⁻²
Компоненты пищи в суточном рационе:				
• общее количество (граммы, M±SD): белки	64,8±28,2	61,8±23,3	67,2±31,1	0,178
жиры	68,1±21,8	66,2±22,4	69,7±20,7	0,210
углеводы	148,7±56,3	156,3±51,5	142,4±57,2	0,578
• доли (% , M±SD): белки	23,7±7,5	22,3±6,8	24,8±8,3	0,699
жиры	24,8±6,8	23,9±6,2	25,5±7,1	0,064
углеводы	51,5±9,1	53,8±10,5	49,7±7,8	0,008
• коэффициенты отношений (M±SD): жиры/углеводы	0,6±0,4	0,6±0,3	0,6±0,4	0,03
жиры/белки	1,2±0,5	1,2±0,5	1,1±0,4	0,670
углеводы/белки	2,5±1,1	2,3±0,9	2,7±1,2	0,762

60 пациентов (27 пациентов с частой эпизодической мигренью и 33 пациента с хронической мигренью) согласились на анкетирование по продуктам-провокаторам приступов мигрени и ведение дневника питания. Пациенты не отличались между собой по возрасту (35,9±8,1 и 32,2±9,7 лет соответственно) и полу (в выборке преобладали женщины - 85%).

Под данным анкет потребления продуктов-провокаторов мигрени, основными провокаторами были: красное вино - у 33,3% пациентов с частой эпизодической мигренью и у 51,5% пациентов с хронической мигренью,

кофе – у 33,3% и 36,4%, сыры – у 22,2% и 21,2%, специи – у 14,8% и 24,2%, продукты, содержащие нитриты или глутамат натрия – у 14,8% и 18,2%, цитрусовые – у 3,7% и 9,1%, помидоры – у 3,7% и 3,0%. Бобовые и сметана не вызывали приступ ни у одного из обследованных пациентов. Не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости разных продуктов-провокаторов мигрени между группами пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью.

При сопоставлении суточного процентного соотношения потребления питательных веществ с количеством дней с головной болью в месяц у исследуемых пациентов выявлено, что чем больше пациент потребляет углеводов, тем меньше дней с головной болью ($p=0,044$, $r=-0,275$) (Рисунок 9), а также, чем больше пациент потребляет жиров, тем больше дней с головной болью ($p=0,011$, $r=0,336$) (Рисунок 10). По взаимоотношению процента потребляемых белков и количества дней с головной болью в месяц достоверных показателей выявлено не было ($p>0,05$).

При сопоставлении среднесуточного потребления питательных веществ в граммах с количеством дней с головной болью в месяц у исследуемых пациентов достоверных показателей выявлено не было ($p>0,05$).

Коэффициент жиры/углеводы прямо пропорционально связан с количеством дней с головной болью в месяц - чем выше этот коэффициент, тем у пациентов больше дней с головной болью в месяц ($p=0,032$, $r=0,295$) (Рисунок 11). По взаимоотношениям коэффициентов жиры/белки и углеводы/белки и количества дней с головной болью в месяц достоверных показателей выявлено не было ($p<0,05$).

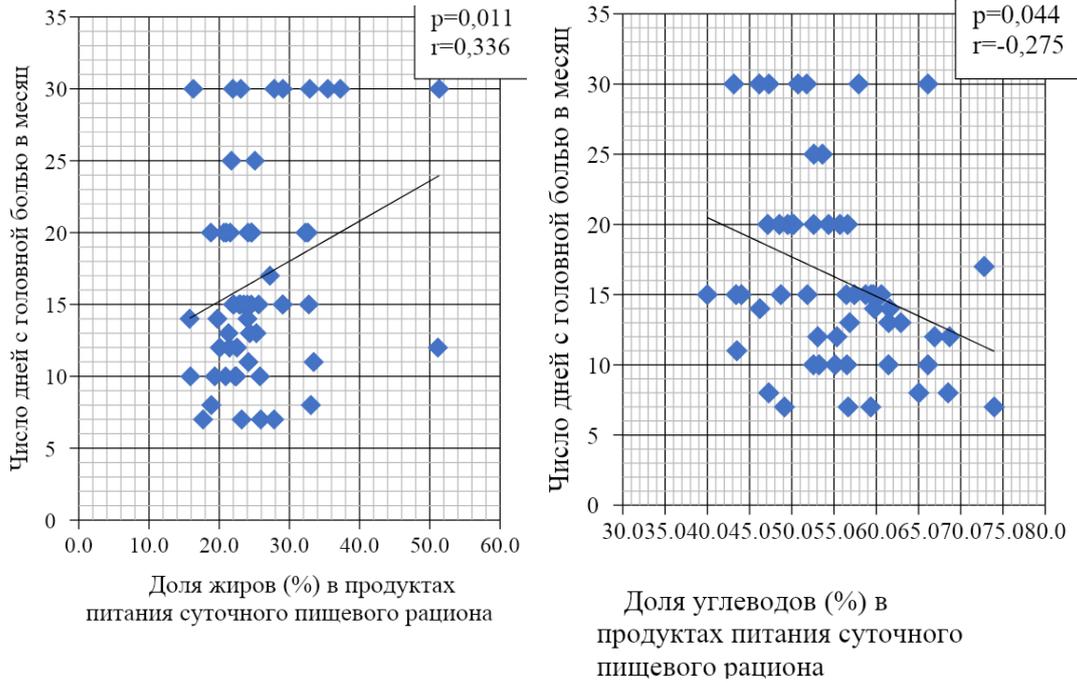


Рисунок 10 - Взаимосвязь числа дней с ГБ в месяц с долей углеводов (%) и долей жиров в продуктах питания суточного пищевого рациона.

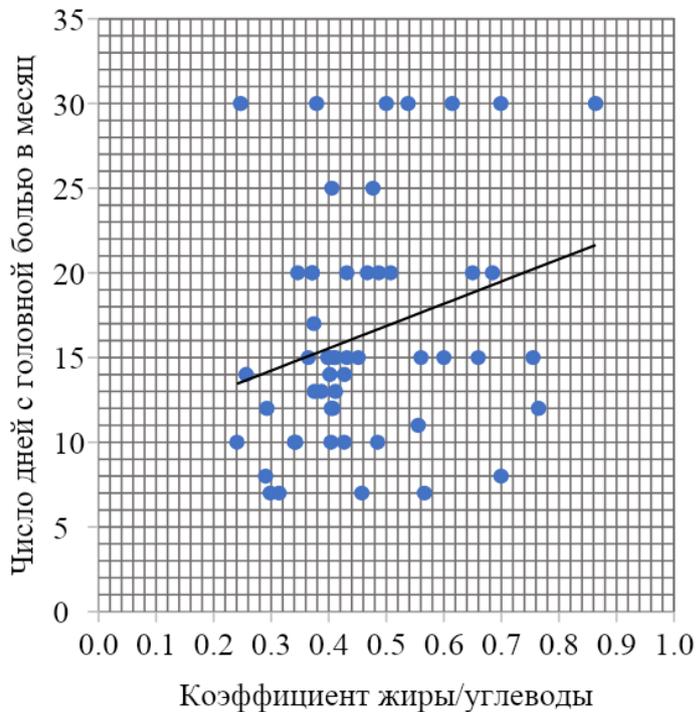


Рисунок 11 – Взаимосвязь числа дней с ГБ в месяц с коэффициентом жиры/углеводы

При сопоставлении доли потребляемых белков (%) и среднесуточного потребления основных компонентов пищи (граммы) с количеством дней с ГБ в месяц значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

3.5. Лабораторные маркеры неэффективности терапии

Результаты оценки энергетического обмена и маркеров сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью и контрольной группы представлены в Таблицах 10 и 11 соответственно.

Таблица 10

Оценка энергетического обмена у пациентов с мигренью и в группе контроля

Показатель	Пациенты с мигренью, n=88	Пациенты группы контроля, n=20	p
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,06	4,67±0,12	0,012
Инсулин, мкЕД/мл	4,99±0,83	3,74±0,32	0,488
Лактат, ммоль/л	1,57±0,08	1,40±0,17	0,107
Пируват, ммоль/л	0,253±0,014	0,218±0,034	0,123
Лактат/пируват	7,228±0,467	10,061±2,382	0,968
С-пептид, нг/мл	1,96±0,15	2,25±0,19	0,019
Бета-гидроксибутират, ммоль/л	0,66±0,12	0,37±0,03	0,204

Таблица 11

Оценка маркеров сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью и в группе контроля

Показатель	Пациенты с мигренью, n=88	Пациенты группы контроля, n=20	p
СGRP, пг/мл	74,88±2,24	56,88±4,79	0,002
VEGF-A, пг/мл	187,88±18,37	114,60±20,76	0,148

Таблица 11

Продолжение

Показатель	Пациенты с мигренью, n=88	Пациенты группы контроля, n=20	p
TNF-alpha, пг/мл	3,00±0,33	2,68±0,41	0,512
TGF-b1, нг/мл	3,08±0,17	2,91±0,21	0,735
IL-1b, пг/мл	1,96±0,21	1,56±0,2	0,622
IL-6, пг/мл	4,16±0,33	3,15±0,38	0,408
IL-10, пг/мл	1,83±0,11	2,09±0,18	0,086
IL-18, пг/мл	801,70±100,41	301,58±34,37	0,175
Гасдермин D, нг/мл	0,41±0,03	0,31±0,02	0,299
Caspase 1, нг/мл	0,036±0,005	0,034±0,009	0,438

Дополнительно проводилась оценка энергетического обмена и маркеров сосудистого поражения и воспаления. Для пациентов, которым вводилось моноклональное антитело к белку CGRP. Результаты представлены в Таблицах 12 и 13.

Таблица 12

Оценка энергетического обмена у пациентов с мигренью, которым был введен препарат моноклональных антител к белку CGRP (Фреманезумаб)

Показатель	До введения препарата, n=46	Через 3 месяца после введения препарата, n= 46	p
Глюкоза, ммоль/л	5,07±0,07	5,37±0,15	0,040
Инсулин, мкЕД/мл	3,87±0,17	4,18±0,17	0,221
Лактат, ммоль/л	1,51±0,08	1,35±0,9	0,147
Пируват, ммоль/л	0,24±0,01	0,22±0,02	0,131

Таблица 12

Продолжение

Показатель	До введения препарата, n=46	Через 3 месяца после введения препарата, n= 46	p
Лактат/пируват	6,91±0,40	7,69±0,71	0,695
С-пептид, нг/мл	1,96±0,10	2,03±0,12	0,221
Бета-гидроксибутират, ммоль/л	0,42±0,03	0,50±0,08	0,986

Таблица 13

Оценка маркеров сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью, которым был введен препарат моноклональных антител к белку CGRP (Фреманезумаб)

Показатель	До введения препарата, n=46	Через 3 месяца после введения препарата, n=46	p
CGRP, пг/мл	86,78±2,26	73,32±2,69	0,000
VEGF-A, пг/мл	191,40±20,28	184,28±18,92	0,232
TNF-alpha, пг/мл	2,84±0,21	2,74±0,23	0,937
TGF-b1, нг/мл	3,09±0,21	3,31±0,29	0,085
IL-1b, пг/мл	1,99±0,18	1,96±0,20	0,135
IL-6, пг/мл	3,13±0,34	2,97±0,30	0,028
IL-10, пг/мл	1,96±0,17	1,83±0,14	0,003
IL-18, пг/мл	947,81±171,33	886,03±143,08	0,048
Гасдермин D, нг/мл	0,341±0,008	0,347±0,013	0,246
Caspase 1, нг/мл	0,024±0,002	0,025±0,003	0,717

Также, отдельно оценивались показатели энергетического обмена и маркеров сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью у

пациентов с мигренью на таблетированной терапии и контрольной группы, которые представлены в Таблицах 14 и 15 соответственно.

Таблица 14

Оценка энергетического обмена у пациентов с мигренью на таблетированной терапии и в группе контроля

Показатель	Пациенты с мигренью на таблетированной терапии, n=42	Пациенты группы контроля, n=20	p
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,11	4,67±0,12	0,151
Инсулин, мкЕД/мл	3,75±0,24	3,74±0,32	0,963
Лактат, ммоль/л	1,67±0,16	1,40±0,17	0,161
Пируват, ммоль/л	0,28±0,03	0,22±0,03	0,097
Лактат/пируват	7,88±1,17	10,06±2,38	0,850
С-пептид, нг/мл	1,54±0,11	2,25±0,19	0,01
Бета-гидроксибутират, ммоль/л	0,50±0,08	0,36±0,03	0,426

Таблица 15

Оценка маркеров сосудистого поражения и воспаления у пациентов с мигренью на таблетированной терапии и в группе контроля

Показатель	Пациенты с мигренью на таблетированной терапии, n=42	Пациенты группы контроля, n=20	p
CGRP, пг/мл	61,85±2,88	56,88±4,79	0,243
VEGF-A, пг/мл	139,79±20,90	114,60±20,76	0,779
TNF-alpha, пг/мл	3,13±0,65	2,68±0,41	0,858
TGF-b1, нг/мл	2,93±0,23	2,91±0,21	0,513

Таблица 15

Продолжение

Показатель	Пациенты с мигренью на таблетированной терапии, n=42	Пациенты группы контроля, n=20	p
IL-1b, пг/мл	1,33±0,15	1,56±0,20	0,040
IL-6, пг/мл	4,91±0,50	3,15±0,38	0,029
IL-10, пг/мл	1,63±0,12	2,09±0,18	0,018
IL-18, пг/мл	641,68±91,33	301, 58±34,37	0,188
Гасдермин D, нг/мл	0,43±0.05	0,31±0,02	0,413
Caspase 1, нг/мл	0,033±0,006	0,034±0,009	0,761

Прогностическая ценность использованных лабораторных показателей в отношении устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью оценивалась с помощью ROC анализа (Рисунок 12). Характеристики области под кривой лабораторных маркеров представлены в таблице 16.

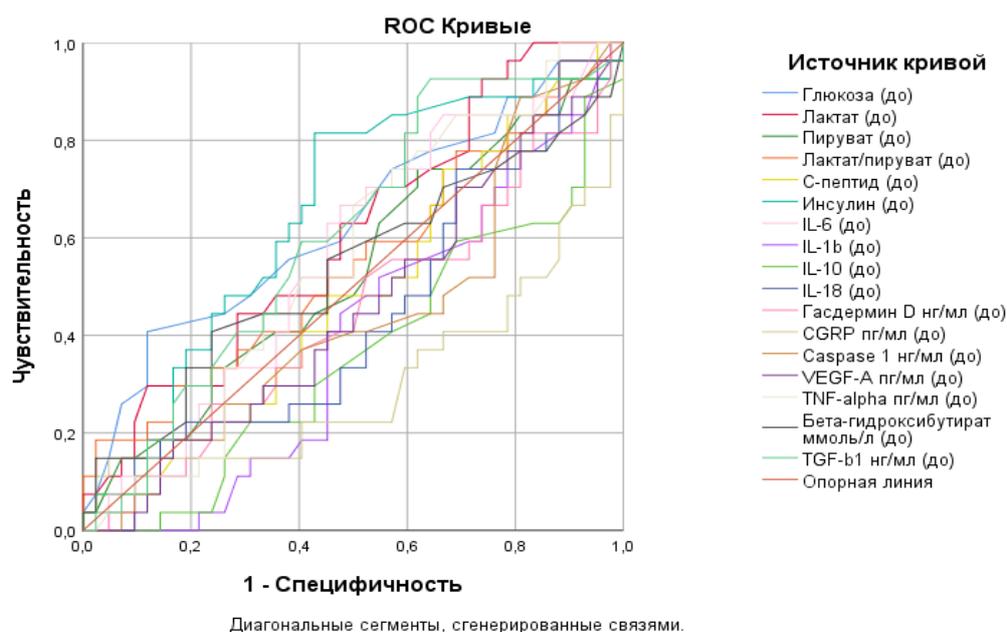


Рисунок 12 – ROC-кривые лабораторных маркеров в отношении устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью

Характеристики области под кривой лабораторных маркеров

Маркеры устойчивости к лечению	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95% Доверительный интервал, границы	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Глюкоза, ммоль/л	0,648	0,092	0,130	0,468	0,829
Инсулин, мкЕД/мл	0,648	0,097	0,130	0,458	0,839
Лактат, ммоль/л	0,547	0,098	0,633	0,355	0,739
Пируват, ммоль/л	0,500	0,098	1,000	0,308	0,692
Лактат/Пируват	0,553	0,098	0,588	0,362	0,744
С-пептид, нг/мл	0,430	0,098	0,474	0,238	0,621
Бета-гидроксибутират, ммоль/л	0,536	0,098	0,714	0,343	0,729
IL-1b, пг/мл	0,383	0,095	0,233	0,197	0,569
IL-6, пг/мл	0,716	0,098	0,028	0,524	0,907
IL-10, пг/мл	0,414	0,098	0,381	0,223	0,606
IL-18, пг/мл	0,406	0,097	0,340	0,216	0,597
Гасдермин D, нг/мл	0,492	0,098	0,937	0,300	0,684
CGRP, пг/мл	0,305	0,093	0,047	0,122	0,487
Caspase 1, нг/мл	0,397	0,099	0,293	0,204	0,590
VEGF-a, пг/мл	0,484	0,098	0,874	0,293	0,676
TNF-a, пг/мл	0,484	0,101	0,874	0,286	0,683
TGF-b, нг/мл	0,617	0,098	0,233	0,424	0,810

Из приведённых лабораторных маркеров при прогнозировании устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью наибольшей

площадью под кривой обладали IL-6 - 0,716 (Рисунок 13а) и CGRP - 0,695 (Рисунок 13б). Для них в дальнейшем производился расчет пороговых значений, чувствительности и специфичности.

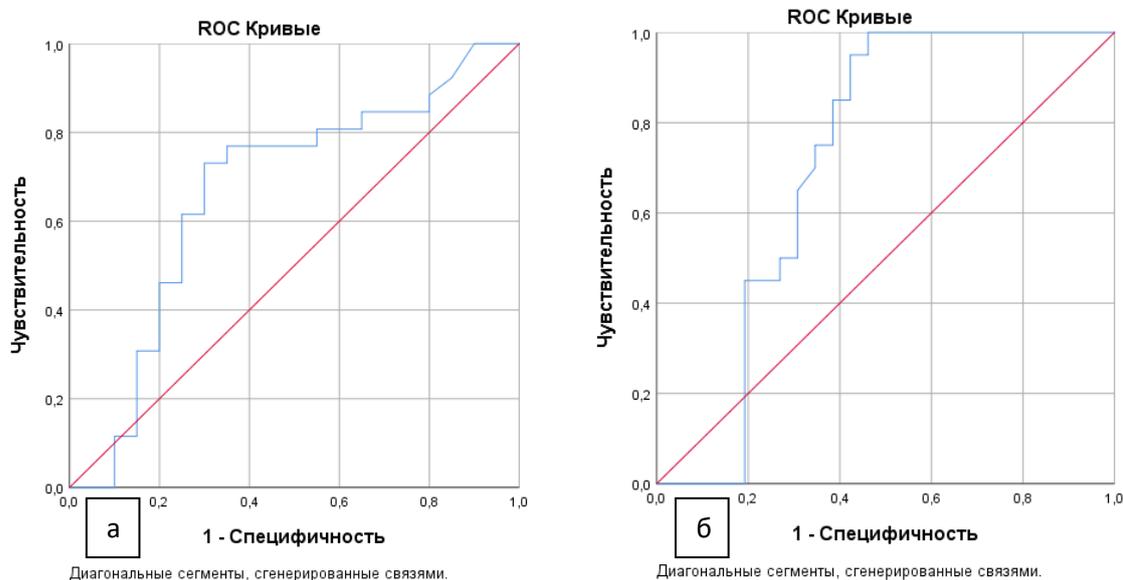


Рисунок 13 – ROC-кривые IL-6 (а) и CGRP (б) в отношении устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью

Пороговое значение концентрации IL-6 в крови составило 2,58 пг/мл (чувствительность – 73%, специфичность – 70%), CGRP – 64,58 пг/мл (чувствительность – 95%, специфичность – 58%).

Был проведен ROC-анализ прогностической значимости использованных лабораторных показателей в отношении устойчивости к лечению пациентов с мигренью препаратом моноклональных антител к белку CGRP (Фреманезумабом) (Рисунок 14). Характеристики области под кривой лабораторных маркеров представлены в Таблице 17.

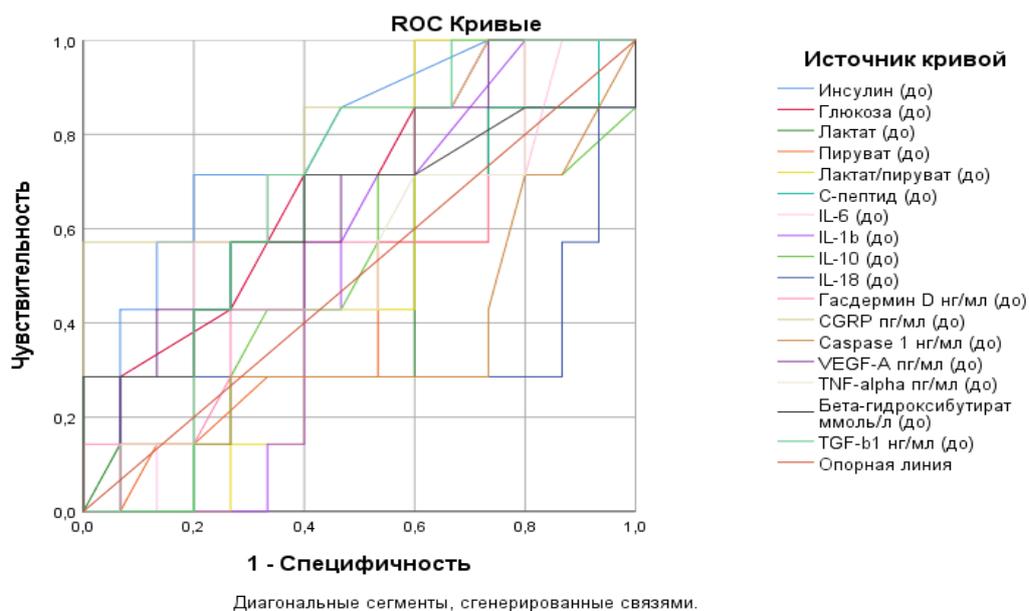


Рисунок 14 – ROC-кривые лабораторных маркеров в отношении устойчивости к лечению пациентов с мигренью препаратом моноклональных антител к белку CGRP (Фреманезумабом)

Таблица 17

Характеристики области под кривой лабораторных маркеров

Маркеры устойчивости к лечению	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95% Доверительный интервал, границы	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Глюкоза, ммоль/л	0,700	0,119	0,139	0,466	0,934
Инсулин, мкЕД/мл	0,795	0,102	0,029	0,595	0,995
Лактат, ммоль/л	0,490	0,142	0,944	0,212	0,769
Пируват, ммоль/л	0,471	0,130	0,833	0,217	0,726
Лактат/Пируват	0,505	0,123	0,972	0,264	0,746
С-пептид, нг/мл	0,638	0,140	0,307	0,364	0,912
Бета-гидроксибутират, ммоль/л	0,633	0,143	0,324	0,353	0,913

Таблица 17

Продолжение

Маркеры устойчивости к лечению	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95% Доверительный интервал, границы	
				Нижняя граница	Верхняя граница
IL-1b, пг/мл	0,500	0,122	0,999	0,261	0,739
IL-6, пг/мл	0,610	0,136	0,418	0,343	0,876
IL-10, пг/мл	0,467	0,138	0,805	0,196	0,737
IL-18, пг/мл	0,324	0,155	0,192	0,021	0,627
Гасдермин D, нг/мл	0,538	0,137	0,778	0,269	0,807
CGRP, пг/мл	0,786	0,113	0,034	0,564	1,000
Caspase 1, нг/мл	0,362	0,138	0,307	0,092	0,632
VEGF-a, пг/мл	0,648	0,125	0,275	0,403	0,892
TNF-a, пг/мл	0,548	0,134	0,724	0,285	0,810
TGF-b, нг/мл	0,671	0,116	0,205	0,444	0,899

Из приведённых лабораторных маркеров при прогнозировании устойчивости к лечению пациентов с мигренью препаратом моноклональных антител к белку CGRP (Фреманезумабом) наибольшей площадью под кривой обладали инсулин - 0,795 (Рисунок 15а) и CGRP - 0,786 (Рисунок 15б). Для них в дальнейшем производился расчет пороговых значений, чувствительности и специфичности.

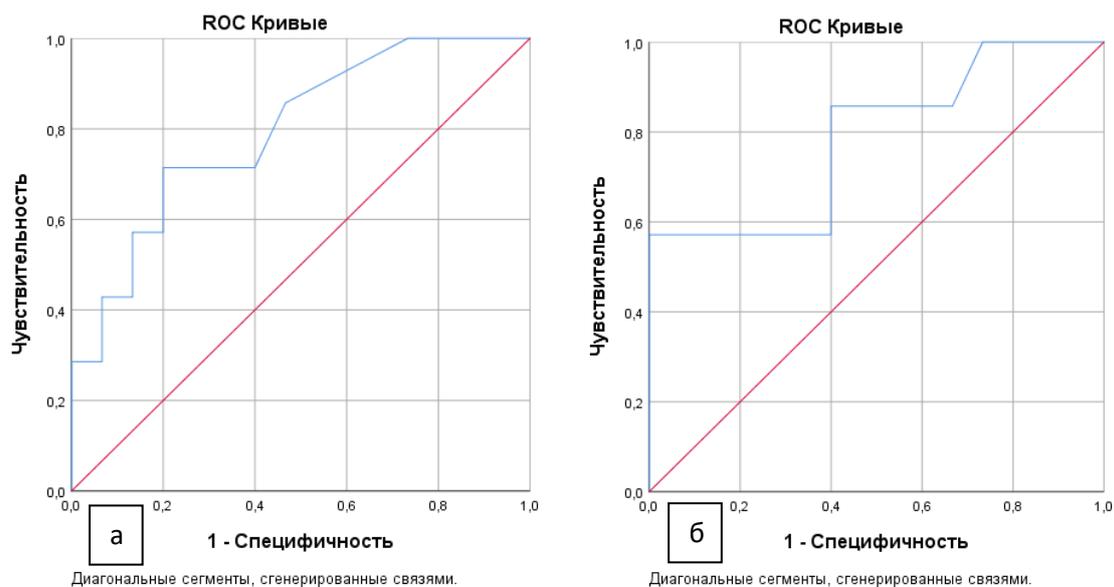


Рисунок 15 – ROC-кривые IL-6 (а) и CGRP (б) в отношении устойчивости к лечению общей группы пациентов с мигренью

Пороговое значение концентрации инсулина в крови составило 4,19 мкЕД/мл (чувствительность – 71%, специфичность – 80%), CGRP – 95,32 мг/мл (чувствительность – 93%, специфичность – 57%).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость концентрации инсулина ($p = 0,014$, $r = 0,262$) и С-пептида ($p = 0,041$, $r = 0,218$) и числа дней с головной болью в месяц в общей группе пациентов с мигренью.

Результаты оценки психоэмоционального статуса и анализов крови пациентов были использованы для построения предиктивной модели ответа на профилактическую терапию методом бинарной логистической регрессии. В Таблице 19 приведена характеристика построенной модели.

Таблица 19

Характеристика предиктивной модели не ответа на профилактическую терапию мигрени (бинарная логистическая регрессия, $p < 0,000001$)

Предикторы	В	р	95% Доверительный интервал, границы	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Уровень депрессии по шкале ГШТД, баллы	-0,178	0,038	0,151	0,493
Концентрация CGRP в крови, пг/мл	0,046	0,09	0,560	0,873

Примечание: В – коэффициент, на который умножают значение предиктора, чтобы рассчитать линейную функцию экспоненты в расчете вероятности не ответа на лечение

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии отобранные предикторы обладали высокой предсказательной способностью в отношении оценки ответа пациентов на профилактическую терапию, где общее p для модели $< 0,000001$.

Полное уравнение логистической модели:

$$1 - P = 1 - \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где}$$

P – вероятность того, что пациент ответит на терапию,

$1 - P$ – вероятность того, что пациент не ответит на терапию,

e – экспонента ($\approx 2,71828$),

$Z = \text{константа} + B1 \times \chi_1 + B2 \times \chi_2$ – линейная функция экспоненты,

B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчёта линейной функции экспоненты,

$\chi 1$ – Уровень депрессии по шкале ГШТД,

$\chi 2$ – Концентрация CGRP в крови,

отсюда:

$$1-P=1-\frac{1}{1+2,718^{-(-2,519+(-0,178*x1)+(0,046*x2))}}$$

Адекватность построенной предиктивной модели ответа на терапию (одновременного использования двух предикторов – уровень депрессии по шкале ГШТД и концентрация CGRP в крови) в отношении ответа на терапию пациентов с мигренью оценивали посредством ROC-анализа с определением их чувствительности и специфичности.

В соответствии с проведенным ROC-анализом пороговое значение для предиктивной модели ответа пациентов на терапию составило 0,36 (чувствительность – 85%, специфичность – 70%) (Таблица 20).

Таблица 20

ROC-анализ предиктивной модели ответа на терапию пациентов с мигренью

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,3069842	0,9	0,385	1,515
0,3216169	0,85	0,385	1,465
0,3388039	0,85	0,346	1,504
0,3562844	0,85	0,308	1,542
0,3918043	0,8	0,308	1,492
0,456091	0,75	0,308	1,442
0,5103959	0,75	0,269	1,481

Пороговое значение отдельно по уровню депрессии по шкале ГШТД составило 5,5 балла (чувствительность – 81%, специфичность – 40%) (Таблица 21).

Таблица 21

ROC-анализ прогнозирования ответа на терапию пациентов с мигренью
по уровню депрессии по шкале ГШТД

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
2,50	0,962	0,7	1,262
3,50	0,962	0,65	1,312
4,50	0,885	0,5	1,385
5,50	0,808	0,4	1,408
7,00	0,654	0,4	1,254
8,50	0,346	0,25	1,096
10,00	0,269	0,2	1,069

Пороговое значение отдельно по концентрации CGRP в крови составило 64,58 пг/мл (чувствительность – 95%, специфичность – 42%) (таблица 22).

Таблица 22

ROC-анализ прогнозирования ответа на терапию пациентов с мигренью
по концентрации CGRP в крови

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
79,36	0,75	0,385	1,365
80,36	0,75	0,346	1,404
63,12	0,95	0,462	1,488
64,58	0,95	0,423	1,527
67,91	0,9	0,423	1,477
72,34	0,85	0,423	1,427
76,9	0,85	0,385	1,465

ROC-кривая построенной предиктивной модели ответа на лечение пациентов с мигренью (одновременного использования двух предикторов –

уровень депрессии по шкале ГШТД и концентрация CGRP в крови) представлена на Рисунке 16.

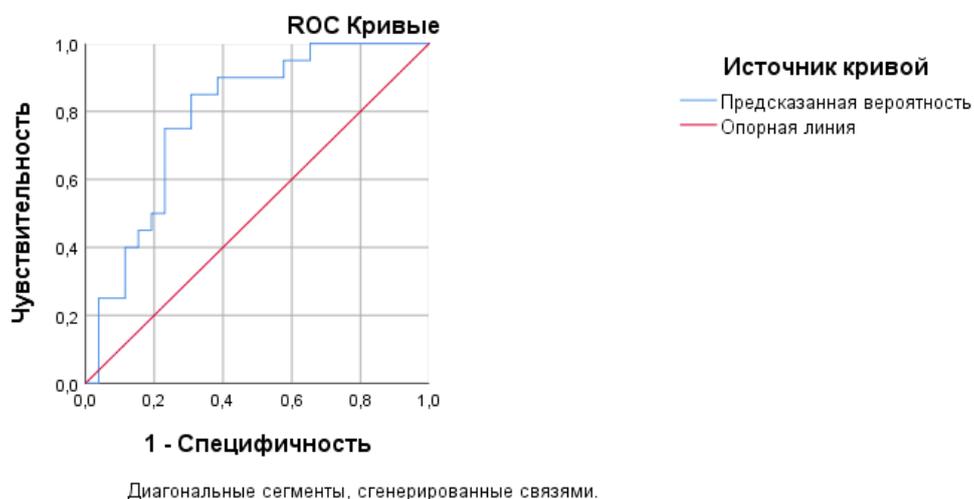


Рисунок 16 – ROC-кривая предиктивной модели ответа на лечение пациентов с мигренью (одновременного использования двух предикторов – уровень депрессии по шкале ГШТД и концентрация CGRP в крови).

Построенная предиктивная модель ответа на лечение пациентов с мигренью (одновременного использования двух предикторов – уровень депрессии по шкале ГШТД и концентрация CGRP в крови) имела площадь под кривой 0,79, доверительный интервал 0,65-0,92, что свидетельствует о ее хорошей предсказательной способности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было направлено на уточнение у пациентов с ЧЭМ и ХМ особенностей течения, влияния на качество жизни, лечения, связи с психоэмоциональной дисфункцией, а также поиск предикторов неэффективности лечения по показателям периферической крови, ассоциированным с механизмами мигрени. Уточнялась связь факторов воспаления и энергетического обмена с механизмами хронизации мигрени с целью инициирования обсуждения возможной профилактики мигрени препаратами, направленными на данные патогенетические механизмы приступов.

Для исследования отбирались пациенты с ЧЭМ и ХМ в соответствии с критериями Международной классификации головных болей третьего пересмотра [МКГБ-3, 2018] при учете критериев невключения. Настоящее исследование имело ограничения по включению пациентов: другие неврологические заболевания и иные формы головной боли; изменение схемы приема препаратов для профилактики мигрени в течение 1 месяца до исследования; использование устройств или процедур, основанных на электрической стимуляции, для профилактики мигрени в течение 2 месяцев; тяжелые психические расстройства; интоксикации и хронические заболевания; а также наличие сосудистых факторов риска и каких-либо изменений на МРТ головного мозга, кроме единичной мелкоочаговой гиперинтенсивности белого вещества, встречающихся у части пациентов с мигренью. Выбор в пользу изучения этих форм мигрени был обусловлен их наибольшей инвалидизацией со значительным снижением повседневной активности и работоспособности, а также сопряженностью с развитием сложных форм – лекарственно-индуцированной головной боли, резистентной и рефрактерной мигрени [Buse D.C. et al., 2021].

Для поиска потенциальных предикторов устойчивости к профилактическому лечению и определению их в периферической крови были отобраны показатели, ассоциированные с патогенезом мигрени и ее хронизацией.

Одним из основных кандидатов, рассматриваемых в качестве предиктора устойчивости к лечению, был CGRP. Это связано с его доказанной в большом количестве исследований ключевой ролью в патогенезе мигрени, а также созданием эффективных анти-CGRP препаратов [Markham A., 2018; Yvette N., 2018; Ной S.M., 2019; Sohita D., 2020]. Нами также определялись в периферической крови уровни цитокинов (TNF-а, IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18) и вазоактивных молекул (VEGF-A, TGF-b1), которые до этого показали свою роль в патогенезе мигрени в эксперименте и единичных клинических исследованиях [Messlinger K. et al., 2011; Yamanaka G. et al., 2021; Thuraiayah J. et al., 2022].

Предложенная L. Del Moro и коллегами (2022 г) «нейроэнергетическая гипотеза» патогенеза мигрени [Del Moro L. et al., 2022], стала основанием для рассмотрения в качестве потенциальных предикторов устойчивости к профилактическому лечению показателей, ассоциированных с данным механизмом мигрени (глюкоза, инсулин, С-пептид, лактат, пируват, соотношение лактат/пируват).

Поскольку пациенты с мигренью чаще страдают от тревоги и депрессии по сравнению с людьми соответствующего возраста без мигрени [Breslau N. et al., 2000; Lipton R.B., et al., 2000; Zwart J.A. et al., 2003], в рамках настоящего исследования были оценены тревога, депрессия, реакция пациентов на стресс, алекситимия, для уточнения их влияния на механизм мигрени.

Настоящим исследованием подтверждено, что тревога и депрессия у пациентов с мигренью встречаются чаще по сравнению с людьми

соответствующего возраста без мигрени. В исследование также показано, что тяжелая психоэмоциональная дисфункция чаще встречается у пациентов с ХМ по сравнению с ЧЭМ, что согласуется с данными проведенных ранее исследований [Scher A.I. et al., 2008; Santos I.S. et al., 2014].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной роли психоэмоциональной дисфункции в течении и хронизации мигрени. Проведенная оценка стресса, рассматриваемого в некоторых исследованиях триггерным фактором хронизации мигрени [Lanteri-Minet M. et al., 2005; Dodick D.W., 2009; Minen M.T. et al., 2014], показала, что, хотя уровень стресса у пациентов с мигренью в несколько раз превышает его значение у здоровых добровольцев, он не имеет отличий у пациентов с ЧЭМ и ХМ. Это свидетельствует об определяющей роли стресса в течение заболевания как такого, а не только в формировании его хронических форм. Требуется оценка уровня стресса и психоэмоциональных отклонений у пациентов с мигренью, а также своевременная коррекция образа жизни и психоэмоциональных нарушений.

На данный момент существуют единичные исследования, оценивающие взаимосвязь между мигренью и алекситимией. Установлена ее большая выраженность у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью по сравнению с редкой эпизодической мигренью [Galli F. et al., 2017; Yalınay D.P. et al., 2020]. По нашим данным уровень алекситими оказался выше у пациентов с мигренью по сравнению с группой контроля, но не выявил различий между пациентами с ЧЭМ и ХМ, что согласуется с данными литературы [Yalınay D.P. et al., 2020]. Таким образом, пациенты с мигренью характеризуются наличием сложностей в описании своих чувств, дифференцирования эмоций от физиологических (телесных) ощущений, что с одной стороны, является проявлением заболевания, с другой – основанием для коррекции данного вида психоэмоциональных отклонений

В рамках данного исследования уточнялись и другие психоэмоциональные отклонения, потенциально ассоциированные с хронизацией мигрени. Проводилась оценка соматизированных расстройств с помощью опросника соматизированных расстройств (SOMS-2) [Rief W. et al., 1997] и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера-Ханина, [Спилбергер Ч.Д., адаптация Ханин Ю. Л., 2002]. Нам не встретилось в доступной литературе данных о подобных исследованиях у пациентов с мигренью. В нашем исследовании установлены повышенные значения по данным этих опросников у пациентов с мигренью, что свидетельствует о значении выявленных изменений для течения мигрени как заболевания.

У пациентов с мигренью, по сравнению с группой контроля отмечено существенное снижение работоспособности и социальной активности. Это согласуется с данными исследования глобального ущерба от заболеваний 2019 года (Global Burden of Disease (GBD) Study), в соответствии с которым мигрень занимает пятое место среди ведущих причин снижения качества жизни населения в мире. Подобно проведенным ранее исследованиям [Rendas-Baum R. et al., 2014; Carvalho G.F. et al., 2021], нами установлено, что пациенты с ХМ характеризуются большей степенью инвалидизации, чем пациенты с ЧЭМ. Тяжелая инвалидизация пациентов с ХМ может объясняться несколькими причинами. Определенно, частые интенсивные головные боли уже являются важным фактором, который не позволяет пациентам поддерживать привычный уровень жизнедеятельности. Но, немаловажно, развитие коморбидных психоэмоциональных нарушений. Они могут вызывать значительное снижение работоспособности и социальной активности, а вместе с головными болями приводят к высокой степени инвалидизации.

В ходе исследования установлено, что каждый третий пациент с ЧЭМ и каждый пятый с ХМ не получают профилактическую терапию, а лишь

используют препараты для купирования приступа мигрени. Возможным объяснением может служить доступность анальгетиков, отсутствие понимания об имеющейся головной боли как о заболевании, целесообразности уточнении ее формы и возможности профилактики и лечения. Большинство пациентов на приеме не осведомлены о том, что своевременное назначение профилактической терапии очень важно для предотвращения хронизации мигрени, развития лекарственно-индуцированной головной боли, резистентной и рефрактерной форм [Sacco S. et al., 2020].

Оценка эффективности монотерапии в исследовании показала, что чаще других терапия инициируется бета-блокаторами. Их эффективность (снижение частоты приступов >50%) установлена у 3 из 4 пациентов с мигренью (75%). Это превосходит литературные данные, демонстрирующие эффективность монотерапии бета-блокаторами на уровне 40% [Chronicle E.P. et al., 2016]. Монотерапия антидепрессантами (1 пациент) и антиконвульсантами (3 пациента) не достигла порога эффективности. Хотя, по имеющимся литературным данным, эти препараты не уступают по эффективности бета-блокаторам [Xu X.M. et al., 2017]. Полученные данные по эффективности монотерапии таблетированными средствами не могут служить в качестве всеобъемлющей характеристики данных препаратов из-за малого объема выборки.

Пациентам с ЧЭМ и ХМ чаще уже на первом этапе лечения назначается комбинированная терапия, в виду ее большей эффективности, по сравнению с монотерапией. Схемы терапии двумя группами препаратов – антидепрессанты и бета-блокаторы, антидепрессанты и антиконвульсанты, продемонстрировали схожую эффективность на уровне 50%, что полностью согласуется с литературными данными [Tronvik E. et al., 2003; Xu X.M. et al., 2017].

Особый интерес представляет анализ лечения анти-CGRP препаратом в качестве монотерапии или комбинированной с другими таблетированными препаратами. Появление препаратов патогенетического действия анти-CGRP направленности стало новым многообещающим этапом в лечении мигрени. К бесспорным преимуществам анти-CGRP препаратов по сравнению с таблетированными является однократное на 1 или 3 месяца введение, отсутствие необходимости титрования и подбора дозировки, ограниченное число противопоказаний и минимальные побочные эффекты. Данных преимуществ лишены таблетированные препараты, что часто приводит к неудовлетворенности пациентов и врачей результатами лечения.

Результаты нашего исследования показали высокую эффективность (75%) лечения препаратом моноклональных антител к белку CGRP (Фреманезумабом) у пациентов с ЧЭМ и ХМ. Она значительно превысила результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, показавших эффективность у пациентов с ЧЭМ на уровне 50%, а у пациентов с ХМ – 65% [Silberstein S.D. et al., 2017; Dodick D.W. et al., 2018], и исследований реальной клинической практики, показавших эффективность у пациентов с ЧЭМ и ХМ на уровне 60% [Driessen M.T. et al., 2022; Barbanti P. et al., 2022].

Кроме высокой эффективности, важным преимуществом использования препарата моноклональных антител к белку CGRP для профилактики мигрени явилась его хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов. Среди наших пациентов нежелательные явления в виде покраснения и зуда в месте инъекции препарата были отмечены лишь у 5%, что значительно ниже, чем в аналогичных крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых доля пациентов с нежелательными реакциями и побочными эффектами доходила до 30% [Silberstein S.D. et al., 2017; Dodick D.W. et al., 2018].

Отдельной частью данного исследования была оценка связи продуктов питания, компонентов пищи и их отношений с течением мигрени. Наиболее частыми провокаторами приступа мигрени у наших пациентов были красное вино (43,3%), кофе (35,0%), сыры (21,7%), специи (20,0%), продукты, содержащие нитриты или глутамат натрия (20,0%). Полученная частота встречаемости в качестве триггеров красного вина и кофе была ниже, чем в схожих исследованиях [Rockett F.C. et al., 2012; Onderwater G.L. et al., 2019], установивших ее у 77% пациентов. Встречаемость сыров оказалась сходной с полученной в других исследованиях [Finocchi C. et al., 2012; Rockett F.C. et al., 2012]. Цитрусовые и томаты по нашим данным обладают низкой частотой встречаемости (5%), однако по литературным данным их частота может достигать до 20% [Finocchi C. et al., 2012].

Значительная часть настоящего исследования посвящена анализу энергетического обмена у пациентов с ЧЭМ и ХМ. Установлено, что пациенты с ЧЭМ по сравнению с ХМ имеют большую долю углеводов и меньшую жиров в суточном пищевом рационе, ниже коэффициент отношения жиров к углеводам. Выявленные обратные корреляции повышенного потребления глюкозы и частоты приступов вполне могут соответствовать компенсаторной реакции организма на увеличение энергодоступности за счет большего потребления глюкозы. В нескольких недавних исследованиях показана связь нарушения углеводного обмена с инсулинорезистентностью в развитии мигрени и ее хронизации [Rainero I. et al., 2018; Siva Z.O. et al., 2018]. Инсулинорезистентность рассматривается авторами в качестве временной приспособительной реакции, обеспечивающей энергетические потребности мозга в условиях дефицита глюкозы. Тогда как хроническая инсулинорезистентность предположительно приводит к устойчивому нарушению гомеостаза глюкозы и тяжелому течению мигрени [Gross E.C. et al., 2019].

Полученные данные в отношении жиров имеют кажущиеся противоречия с эффективностью кетогенной диеты в лечении мигрени [Bongiovanni D. et al., 2021]. Однако, в ходе нашего исследования пациенты не меняли свой рацион, тогда как кетогенная диета предполагает значительное снижение потребления глюкозы, что приводит к перестройке метаболизма и переход на альтернативный источник энергопродукции – кетоны. При дефиците глюкозы и без стимулирования выработки инсулина, создаются условия для липолиза, и клетка начинает использовать жир вместо глюкозы, что приводит к повышению содержания кетонов, окисление которых позволяет обеспечивать энергетические потребности мозга [Magistretti P.J. et al., 2015].

В настоящем исследовании инсулин показал высокую предиктивную способность в отношении ответа на терапию моноклональным антителом к белку CGRP (Фреманезумабом). В соответствии с результатами ROC-анализа пациенты с ЧЭМ и ХМ при уровне инсулина в крови свыше 4,19 мкЕД/мл (чувствительность - 71% и специфичность – 80%) с высокой вероятностью не ответят на лечение данным препаратом. Нам не встретилось в доступной литературе исследований по уточнению предикторов эффективности терапии моноклональным антителом к белку CGRP (Фреманезумабом) и, очевидно, это первое исследование в котором установлена предиктивная возможность инсулина в отношении эффективности терапии препаратом моноклональных антител к белку CGRP. Таким образом, полученные нами данные, предоставляют возможность прогнозировать ответ на терапию моноклональным антителом к белку CGRP, свидетельствуют о роли нарушений углеводного обмена в течении мигрени, что согласуется с вновь предложенной «нейроэнергетической гипотезой» мигрени.

Отдельным этапом работы стала оценка у пациентов с ЧЭМ и ХМ в периферической крови показателей, ассоциированных с разными звеньями

патогенеза мигрени и уточнение маркеров-предикторов устойчивости мигрени к лечению классическими препаратами и моноклональными антителами к белку CGRP (Фреманезумабом).

По результатам исследования, возможность предикции устойчивости к профилактической терапии показал CGRP. Его уровень у пациентов с ЧЭМ и ХМ в периферической крови ниже 64,58 пг/мл (чувствительность – 95% и специфичность – 58%) сопряжен с недостаточной эффективностью терапии. Наши данные согласуются с исследованием, показавшим связь низкого уровня CGRP с плохим ответом на терапию ботулотоксином типа А [Cernuda-Morollón E. et al., 2014]. Несмотря на эти результаты, существуют другие работы, противоречащие полученным данным. В исследованиях J.F. Tvedskov и коллег (2005) и F. Hanci и коллег (2021) уровень CGRP в крови во время и вне приступа мигрени и не показал различий [Tvedskov J.F. et al., 2005; Hanci F. et al., 2021]. В 2024 году G. Gárate и коллеги провели большой мета-анализ исследований уровня CGRP у пациентов с мигренью, основанный на 53 исследованиях у 3598 пациентов, по данным которого была отмечена высокая вариабельность дизайнов и методологий научных работ. [Gárate G. et al., 2024]. Мета-анализ показал, что на уровень CGRP в крови влияет множество факторов: методика забора крови, условия хранения образцов, метод его определения. На данный момент можно сделать вывод о том, что CGRP играет важную роль в патогенезе мигрени, но до окончательного его внедрения в клиническое применение в качестве лабораторного биомаркера мигрени требуется проведение дополнительных исследований.

Кроме того, возможность предикции устойчивости пациентов с мигренью к проводимой профилактической терапии показал IL-6 (чувствительность – 73% и специфичность – 70%). Уровень IL-6 в периферической крови $>2,58$ пг/мл прогнозирует устойчивость к

профилактическому лечению. На данный момент отсутствуют данные исследований по связи уровня IL-6 и устойчивости пациентов к проводимой профилактической терапии у пациентов с мигренью. Но наши данные соотносятся с исследованием, показавшим более высокий уровень IL-6 у пациентов с ХМ, по сравнению с пациентами с ЧЭМ [Karaaslan Z. et al., 2020]. Напротив, в исследовании F. Martami и соавторов (2018 год) не было обнаружено корреляции частоты приступов мигрени с повышенным уровнем IL-6 [Martami F. et al., 2018]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов может свидетельствовать о наличии у пациентов с мигренью воспаления, центральным звеном которого выступает IL-6. Ранее было установлено, что возбуждение тригеминоваскулярной системы с развитием приступа мигрени сопряжено с высвобождением IL-6 из тучных клеток с последующей активацией микроглии и запуском целого каскада синтеза воспалительных и цитотоксических медиаторов [Ramachandran R., 2018]. Полученные нами и в эксперименте данные свидетельствуют о значимой роли IL-6 в патогенезе тяжелой мигрени, что нуждается в дальнейшем уточнении на большей выборке. Нельзя исключить, что в будущем, уровень IL-6 может использоваться не только в качестве маркера предикции устойчивости пациентов с мигренью к профилактической терапии, но и для обсуждения показаний к иммуносупрессивной терапии.

Другие показатели (IL-1b, IL-10, VEGF-a, TNF-a, TGF-b) по нашим данным не показали предиктивных возможностей в отношении эффективности терапии у пациентов с ЧЭМ и ХМ. Подобные исследования в литературе на данный момент отсутствуют. Однако, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое снижение уровня IL-10 у пациентов с мигренью на фоне терапии моноклональным антителом к белку CGRP. Хотя он и является провоспалительным цитокином, имеются исследования, показавшие повышение его уровня у пациентов с мигренью

[Fidan I. et al. 2006; Sarchielli P. et al., 2006]. Причина данного феномена сложна для обоснованной интерпретации.

По результатам впервые проведенного исследования связи уровня компонентов инфламмосомы NLRP3 в периферической крови и устойчивости пациентов с мигренью к профилактической терапии, выявлено, что уровни IL-1b, IL-18, каспазы-1, гасдермина D значимо не отличались у пациентов с мигренью от группы контроля и не показали связи с эффективностью профилактической терапии мигрени. На данный момент имеются лишь экспериментальные данные на мышинных моделях, показывающие роль инфламмосомы NLRP3 в патогенезе мигрени [Wang Y. et al., 2022; Yamanaka G. et al., 2023], тогда ее роль в развитии приступов у пациентов не уточнена.

Таким образом, определяемые в периферической крови уровни показателей, ассоциированных с механизмами мигрени – сниженный CGRP, повышенный IL6 и инсулин могут рассматриваться потенциальными предикторами устойчивости к профилактическому лечению. Последующие исследования на большей выборке необходимы для уточнения целесообразности использования данных показателей при выборе профилактической терапии и возможности их использования для коррекции связанных с повышением данных показателей механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование было направлено на изучение у пациентов с ЧЭМ и ХМ клинических особенностей, эффективности профилактической терапии препаратами разных патогенетических групп и 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 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 энергометаболизме 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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

НIT-6 - Headache impact test - 6

IL-1 β – interleukin-1 β , интерлейкин-1 β

IL-6 - interleukin-6, интерлейкин-6

IL-10 - interleukin-10, интерлейкин-10

IL-18 - interleukin-18, интерлейкин-18

MIDAS - Migraine disability assessment

SF-36 - Short form-36

SOMS-2 - Screening for somatoform symptoms-2, Опросник соматизированных расстройств

TAS-20 - Toronto alexithymia scale-20, Торонтская шкала алекситимии-20

TGF- β 1 - transforming growth factor- β 1, трансформирующий фактор роста бета-1

TNF- α - tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли-альфа

VEGF-A - vascular endothelial growth factor-A, фактор роста эндотелия сосудов-A

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова Ю.Э. Мигрень: современный взгляд на классификацию, патофизиологию и специфическую терапию / Азимова Ю.Э. // Медицинский совет. - 2014. - №5. – С. 26-29.
2. Бельская Г.Н. Безопасность и эффективность фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с хронической мигренью. / Бельская ГН, Красников АВ, Кирьянова ЕА, Прокопович МЕ, Сахарова ЕВ, Макаров ГВ. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. - № 1. – С. 65-67.
3. Бельская Г.Н. Результаты оценки эффективности эренумаба в амбулаторной практике невролога. / Бельская Г.Н., Кирьянова Е.А., Красников А.В., Прокопович М.Е., Сахарова Е.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2022. – Т. 122. – № 7. – С. 74-80.
4. 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.
5. 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.
6. Екушева Е.В. Применение Эренумаба у пациентов с хронической мигренью в реальной клинической практике. / Екушева Е.В., Артеменко

- А.Р., Ширшова Е.В., Соков П.Е., Плиева А.М. // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26. - № 5. – С. 44-50.
7. Колованова Ю. А. Тарелка здорового питания / Колованова Ю. А. // Академический вестник Академии социального управления. – 2013. – №. 3. – С. 95-97.
 8. Мигрень. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2021 год
 9. Морозова М.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. / Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кибитов А.А. // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. - № 4. – С. 7-14.
 10. Спилбергер Ч.Д. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин). В кн.: Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. И.Б. Дерманова. СПб., 2002. С. 124–126. [Investigation of anxiety (Ch.D. Spielberger, adaptation Yu.L. Khanin). In book: Diagnostics of emotional-moral development. Ed. and comp. by I.B. Dermanova. Saint Petersburg, 2002. Pp. 124–126. (In Russ.)].
 11. Табеева Г.Р. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. / Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Артеменко А.Р., Воробьева Ю.Д., Екушева Е.В., Корешкина М.И., Лебедева Е.Р., Латышева Н.В., Наприенко М.В., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Головачева В.А., Рачин А.П., Парфенов В.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 1. – С. 4-13.
 12. Табеева Г.Р. Профилактика и лечение мигрени / Табеева Г. Р., Голубева В. В. // Медицинский советник. - 2012. - №4 - С. 43-46.

13. Табеева Г.Р. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. / Табеева Г.Р., Кацарава З. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. - № 4. – С. 143–152.
14. Adams A.M. The impact of chronic migraine: the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study methods and baseline results. / Adams A.M., Serrano D., Buse D.C., Reed M.L., Marske V., Fanning K.M. // Cephalalgia. - 2014. – Т. 0. - № 0. – С. 1–16.
15. Agosti R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. / Agosti R. // Headache. – 2018. – Т. 58. - № 1. – С. 17-32.
16. Ailani J. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. / Ailani J., Burch R.C., Robbins M.S.// Headache. – 2021. – Т. 61. - № 7 – С. 1021-103.
17. Al-Karagholi MA-M. Targeting CGRP pathways and aura: A peripheral site with a central effect. / Al-Karagholi MA-M. // Cephalalgia. – 2023. – Т. 43 -№ 12.
18. Alpuente A. Salivary CGRP can monitor the different migraine phases: CGRP (in)dependent attacks. / Alpuente A., Gallardo V.J., Asskour L. // Cephalalgia. – 2022. - № 42. – С. 186–196.
19. Alsaadi T. Real-world experience of erenumab in patients with chronic or episodic migraine in the UAE. / Alsaadi T., Noori S., Varakian R., Youssef S., Almadani A. // BMC Neurol. – 2022. - Т. 16. - №1. – С. 221-228.
20. Altamura C. Promoting healthy eating can help preventing migraine: A real-life preliminary study. / Altamura C., Botti G., Paolucci M., Brunelli N., Cecchi G., Khazrai M., Vernieri F. // Neurological Science. – 2018. – Т. 39. - № 1. – С. 155–156.

21. Amara S.G. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different poly-peptide products. / Amara S.G., Jonas V., Rosenfeld M.G. // *Nature*. – 1982. - № 298. – C. 240–244.
22. Amer M. Effects of dietary sodium and the DASH diet on the occurrence of headaches: results from randomized multicentre DASH-Sodium clinical trial. / Amer M., Woodward M., Appel L.J. // *BMJ*. – 2014. – T. 11. - № 12.
23. Andrade C. Real World Studies: What They Are and What They Are Not. / Andrade C. // *Indian Journal Psychology of Medicine*. – 2023. – T. 45. - № 5. – C. 537-538.
24. Andreeva V.A. Macronutrient Intake in Relation to Migraine and Non-Migraine Headaches. / Andreeva V.A., Szabo de Edelenyi F., Druesne-Pecollo N., Touvier M., Hercberg S., Galan P. // *Nutrients*. – 2018. – T. 15. - № 10. – C. 1309 - 1317.
25. Andreou A.P. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. / Andreou A.P., Edvinsson L. // *Headache Pain*. – 2019. - № 20. – C. 1–17.
26. Arab A. Associations between adherence to Mediterranean dietary pattern and frequency, duration, and severity of migraine headache: A cross-sectional study. / Arab A, Khorvash F, Karimi E, Hadi A, Askari G. // *Nutrition Neuroscience*. – 2023. – T. 26. - № 1. – C. 1-10.
27. Arab A. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on clinical, quality of life and mental health outcomes in women with migraine: a randomised controlled trial. / Arab A., Khorvash F., Kazemi M., Heidari Z., Askari G. // *British Journal of Nutrition*. – 2022. – T. 128. - № 8. – C. 1535-1544.
28. Ashina M. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. / Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. // *Pain*. – 2000.- № 83. – C. 133–138.

29. Ayzenberg I. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. / Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Yakhno N., Steiner T.J. // *Cephalalgia*. – 2012. – T. 32. - № 5. – С 373-381.
30. Barbanti P. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). / Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. // *Headache Pain*. – 2022. – T. 9. - № 23. – С. 46-55.
31. Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). / Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. // *Headache Pain*. – 2022. – T. 23. - № 1. – С. 46-52.
32. Beck A.T. Manual for the Beck Depression Inventory-II. / Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. // Psychological Corporation. – 1996.
33. Bellamy J. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. / Bellamy J., Bowen E.J., Russo A.F., Durham P.L. // *European Journal of Neuroscience*. – 2006. – №. 23. – С. 2057–2066.
34. Bernstein C. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. / Bernstein C., Burstein R. // *Clinical Neurology*. – 2012. - №8. – С. 89-99.
35. Bic Z. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. / Bic Z., Blix G.G., Hopp H.P., Leslie F.M., Schell M.J. // *Womens Health Gender Based Medicine*. – 1999. – T. 8. - № 5. – С. 623-630.
36. Bigal M.E. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. / Bigal M.E., Ashina S., Burstein R., Reed M.L., Buse D., Serrano D. // *Neurology*. – 2008. - № 70. – С. 1525–1533.

37. Blumenfeld A.M. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). / Blumenfeld A.M., Bloudek L.M., Becker W.J. // *Headache*. – 2013. T. 53. - № 4. – C. 644-655.
38. Blumenthal J.A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. / Blumenthal J.A., Babyak M.A., Hinderliter A. // *Archives of Internal Medicine*. – 2010. - № 170. – C. 126–135.
39. Bongiovanni D. Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. / Bongiovanni D. // *Neurological Science*. – 2021. – № 42. – C. 3865–3870.
40. Bougea A. Salivary inflammatory markers in tension type headache and migraine: the Sal Head cohort study. / Bougea A., Spantideas N., Galanis P., Katsika P., Boufidou F., Voskou P., Vamvakaris I., Anagnostou E., Nikolaou X., Kararizou E. // *Neurology Science*. – 2020. – T. 41. - № 4. – C. 877-884.
41. Breslau N. Headache and major depression: is the association specific to migraine? / Breslau N., Schultz L.R., Stewart W.F. // *Neurology*. – 2000. - № 54. – C. 308–13.
42. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. / Breslau N. // *Cephalalgia*. - 1998. – T. 18. - № 22. – C. 56–61.
43. Burch R.C. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. / Burch R.C., Buse D.C., Lipton R.B. // *Neurology Clinic*. – 2019. – T. 37. - № 4. – C. 631-649.
44. Burstein R. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. / Burstein R.,

- Yamamura H., Malick A., Strassman A.M. // Journal of neurophysiology. - 1998. - T. 79. - №. 2. - C. 964-982.
45. Burstein R. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. / Burstein R., Nosedá R., Borsook D. // Journal of Neuroscience. – 2015. - №35. – C. 6619-6629.
46. Buse D.C. Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. / Buse D.C., Armand C.E., Charleston L. 4th, Reed M.L., Fanning K.M., Adams A.M., Lipton R.B. // Headache. – 2021.– T. 61. - № 4. – C. 628-641.
47. Buse D.C. Chronic migraine prevalence, disability, and Sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. / Buse D.C., Manack A.N., Fanning K.M., Serrano D., Reed M.L., Turkel C.C. // Headache. – 2012. – T. 52. - № 10. – C. 1456–1470.
48. Buse D.C. Migraine progression: a systematic review. / Buse D.C, Greisman J.D., Baigi K., Lipton R.B. // Headache. – 2019. – T. 59. - № 3. – C. 306–338.
49. Buse D.C. Sleep disorders among people with migraine: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. / Buse D.C., Rains J.C., Pavlovic J.M., Fanning K.M., Reed M.L., Manack A.A.// Headache. - 2019. – T. 59. - № 1. – C. 32–45.
50. Buse D.C. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. / Buse D.C., Manack A., Serrano D., Turkel C., Lipton R.B. // Neurology Neurosurgery Psychiatry. – 2010. – T. 81. - № 4. – C. 428–432.
51. Carvalho G.F. Minimal important change and responsiveness of the Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) questionnaire. / Carvalho G.F., Luedtke K., Braun T. // Headache Pain. – 2021. - T. 21. - № 1 – C. 126.

52. Cernuda-Morollón E. Onabotulinumtoxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. / Cernuda-Morollón E., Ramón C., Martínez-Camblor P. // *Pain*. – 2015. - № 156. – C. 820–824.
53. Chiu I.M. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. / Chiu I.M., Von Hehn C.A., Woolf C.J. // *Natural Neuroscience*. – 2012. - № 15. – C. 1063–1067.
54. Chowdhury G.M. The contribution of ketone bodies to basal and activity-dependent neuronal oxidation in vivo. / Chowdhury G.M., Jiang L., Rothman D.L., Behar K.L. // *Cerebral Blood Flow Metabolism*. – 2014. – T. 34. - № 7. - C. 1233-1242.
55. Chronicle E.P. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. / Chronicle E.P., Mulleners W.M. // *Cochrane Database Systematic Review*. – 2016. - № 5.
56. Cohen S. Perceived stress in a probability sample of the United States. / Cohen S., Williamson G. // *The Social Psychology of Health*. – 1988.
57. de Vries Lentsch S. Serum CGRP in migraine patients using erenumab as preventive treatment. / de Vries Lentsch S., Garrelds I.M., Danser A.H. // *Headache Pain*. – 2022. - № 23.
58. Dedkova E.N. Role of β -hydroxybutyrate, its polymer poly- β -hydroxybutyrate and inorganic polyphosphate in mammalian health and disease. / Dedkova E.N., Blatter L.A. // *Frontiers in Physiology*. – 2014. – №. 5 – C. 260-277.
59. Dekker F. Prophylactic treatment of migraine by GPs: a qualitative study. / Dekker F., Neven A.K., Andriessse B. // *British Journal of General Practice*. – 2012. – T. 62. - № 597. – C. 268-274.
60. Del Moro L. Migraine, Brain Glucose Metabolism and the "Neuroenergetic" Hypothesis: A Scoping Review. / Del Moro L., Rota E., Pirovano E., Rainero I. // *Pain*. – 2022. – T. 23. - № 8. – C. 1294-1317.

61. Del Moro L. Migraine, Brain Glucose Metabolism and the "Neuroenergetic" Hypothesis: A Scoping Review. / Del Moro L., Rota E., Pirovano E., Rainero I. // *Journal of Pain*. – 2022. – T. 23. - № 8. – C. 1294-1317.
62. Demir Ü.F., Effects of Perceived Social Support, Depression and Anxiety Levels on Migraine. / Demir Ü.F., Bozkurt O. // *Noro Psikiyatri Arsivi*. - 2020. - T. 57. - №3. – C. 210-215.
63. Dodick D.W. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). / Dodick D.W. // *Cephalalgia*. - 2009. – T. 29. - № 3. – C. 7–14.
64. Dodick D.W. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. / Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E // *JAMA*. – 2018. - № 319. – C. 1999-2008.
65. Domínguez C. CGRP and PTX3 as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine: An Observational Study. / Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M // *Headache*. – 2018. - № 58. – C. 78–87.
66. Driessen M.T. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. / Driessen M.T., Cohen J.M., Thompson S.F., Patterson-Lomba O., Seminerio M.J., Carr K., Totev T.I., Sun R., Yim E., Mu F., Ayyagari R. // *Headache Pain*. – 2022. – T. 16. - № 1. – C. 56-62.
67. Driessen M.T. Real-world effectiveness after initiating Fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. / Driessen M.T., Cohen J.M., Thompson S.F. // *Headache Pain*. – 2022. – T. 23. - №1. – C. 56-66.
68. Edmond J. Capacity for substrate utilization in oxidative metabolism by neurons, astrocytes, and oligodendrocytes from developing brain in primary

- culture. / Edmond J.; Robbins R.A.; Bergstrom J.D.; Cole R.A.; de Vellis J. // *Journal of Neuroscience*. – 1987. - № 18. – C. 551–561.
69. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. / Edvinsson L., Ekman R., Jansen I., McCulloch J., Uddman R. // *Cerebral Blood Flow*. – 1987. -№ 7. – C. 720–728.
70. Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. / Edvinsson L. // *Handbook Pharmacological*. – 2019. – № 255. – C. 121–130.
71. Ferrara L.A. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. / Ferrara L.A., Pacioni D., Di Fronzo V., Russo B.F., Speranza E., Carlino V., Gargiulo F., Ferrara F. // *Nutrition Metabolic Cardiovascular Disease*. – 2015. – T. 25. - № 4. – C. 370-375.
72. Ferrari A. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. / Ferrari A., Leone S., Vergoni A.V., Bertolini A., Sances G., Coccia C.P.// *Headache*. – 2007. –T. 47. - № 1. – C. 65–72.
73. Fidan I. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. / Fidan I., Yüksel S., Ymir T., Irkeç C., Aksakal F.N. // *Journal of Neuroimmunology*. – 2006. - № 171. – C. 184–188.
74. Finocchi C. Food as trigger and aggravating factor of migraine. / Finocchi C., Sivori G. // *Neurology Science*. – 2012. – T. 33. - № 1. – C. 77-80.
75. Finocchi C. Food as trigger and aggravating factor of migraine. / Finocchi C., Sivori G. // *Neurology Science*. – 2012. – T. 33. - № 1. – C. 77-80.
76. Finocchi C. Sex-related differences in migraine. / Finocchi C., Strada L. // *Neurology Science*. – 2014. – T. 35. - № 1. – C. 207–213.
77. Ford J.H. A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. / Ford J.H., Jackson J., Milligan G., Cotton S., Ahl J., Aurora S.K. // *Headache*. – 2017. – T. 57. - № 10. – C. 1532-1544.

78. Friedman B.W. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine / Friedman B.W., Garber L., Yoon A., Solorzano C. // *Neurology*. - 2014. - T. 82. - № 11. - C. 976-983.
79. Fuh J.L. Comparison of Short Form-36 and Migraine Disability Assessment questionnaire in patients with migraine. / Fuh J.L., Wang S.J. // *Clinical Journal of Pain*. – 2006. – T. 22. - № 6. – C. 564-568.
80. Gaffigan M.E. A randomized controlled trial of intravenous haloperidol vs. intravenous metoclopramide for acute migraine therapy in the emergency department / Gaffigan M.E., Bruner D.I., Wason C., Pritchard A. // *The Journal of emergency medicine*. - 2015. - T. 49. - № 3. - C. 326-334.
81. Galli F. Alexithymia in chronic and episodic migraine: a comparative study. / Galli F., Caputi M., Sances G., Vegni E., Bottiroli S., Nappi G., Tassorelli C. // *Ment Health*. – 2017. – T. 26. - № 3. – C. 192-196.
82. Gárate G. Untangling the mess of CGRP levels as a migraine biomarker: an in-depth literature review and analysis of our experimental experience. / Gárate G., Pascual J., Pascual-Mato M., Madera J., Martín M.M., González-Quintanilla V. // *Headache Pain*. – 2024. – T. 29. - № 1. – C. 69-74.
83. Gazerani P. Diet and migraine: what is proven? / Gazerani P. // *Current Opinion Neurology*. – 2023. – T. 36. - № 6. – C. 615-621.
84. Gazerani P. Migraine and Diet. / Gazerani P. // *Nutrients*. – 2020. – T. 12. - № 6. – C. 1658-1672.
85. Gibbins I.L. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)- immunoreactive axons in human skin. / Gibbins I.L., Wattchow D., Coventry B. // *Brain*. – 1987. - № 414. – C. 143–148.
86. Giri S. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. / Giri S.,

- Tronvik E., Linde M., Pedersen S.A., Hagen K. // *Cephalalgia*. – 2023. – T. 43. - № 4. – C. 333 - 337.
87. Goadsby P.J. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. / Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y., Broessner G., Bonner J.H., Zhang F., Sapra S., Picard H., Mikol D.D., Lenz R.A. // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – T. 30. - № 22. – C. 2123-2132.
88. Goadsby P.J. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. / Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. // *Annals of Neurology*. – 1990. - № 28. – C. 183–187.
89. Gong Q. Microglia-Astrocyte Cross Talk through IL-18/IL-18R Signaling Modulates Migraine-like Behavior in Experimental Models of Migraine. / Gong Q., Lin Y., Lu Z., Xiao Z. // *Neuroscience*. – 2020. – № 451. – C. 207–215.
90. Gray P. A. Hypoglycemic headache. / Gray P. A., Burtness H. I. // *Endocrinology*. – 1935. – T. 19. - № 5. – C. 549-560.
91. Gross E.C. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. / Gross E.C., Lisicki M., Fischer D., Sándor P.S., Schoenen J. // *Natural Review of Neurology*. – 2019. – T. 15. - № 11. – C. 627-643.
92. Gross E.C. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. / Gross E.C., Lisicki M., Fischer D., Sándor P.S., Schoenen J. // *Nature Review Neurology*. – 2019. – T. 15. - № 11. – C. 627-643.
93. Guo S. Part II: Biochemical changes after pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 infusion in migraine patients. / Vollesen A.L., Hansen Y.B., Frandsen E., Andersen M.R., Amin F.M., Fahrenkrug J., Olesen J., Ashina M. // *Cephalalgia*. – 2017. - № 37. – C. 136–147.

94. Hanci F. Plasma levels of vasoactive neuro- peptides in pediatric patients with migraine during attack and attack-free periods. / Hanci F., Kilinc Y.B., Kilinc E. // *Cephalalgia*. 2021. - № 41. – C. 166–175.
95. Hauge A.W. Characterization of consistent triggers of migraine with aura. / Hauge A.W., Kirchmann M., Olesen J. // *Cephalalgia*. – 2011. – T. 31 - № 4. C. 416-438.
96. He A. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. / He A., Song D., Zhang L., Li C. // *Headache Pain*. – 2017. - T. 18. - № 1. – C. 26.
97. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. // *Cephalalgia*. – 2018. – T. 38. - № 1. – C. 1–211.
98. Hindiyeh N.A. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. / Hindiyeh N.A., Zhang N., Farrar M., Banerjee P., Lombard L., Aurora S.K. // *Headache*. – 2020. – T. 60. - № 7. – C. 1300-1316.
99. Hoffmann J. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine / Hoffmann J., Suprongsinchai W., Akerman S., Anna P. // *Neurobiology of disease*. - 2015. - T. 74. - C. 137-143.
100. Hoffmann J. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? / Hoffmann J., Recker A. // *Pain Headache Report*. – 2013. – T. 17. - № 10. – C. 370 – 384.
101. Holland P. The Hypothalamic Orexinergic System: Pain and Primary Headaches: CME / Holland P., Goadsby P. J. // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. - 2007. - T. 47. - №. 6. - C. 951-962.
102. Hougaard A. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. / Hougaard A., Amin F.M., Hauge A.W., Ashina M., Olesen J. // *Neurology*. – 2013. – T. 80. - № 5. – C. 428-431.

103. Hoy S.M. Fremanezumab: First Global Approval. *Drugs.* / Hoy S.M. // *Drugs.* – 2019. – T. 79. - №5. – C. 585-592.
104. Julio-Amilpas A. Protection of hypoglycemia-induced neuronal death by β -hydroxybutyrate involves the preservation of energy levels and decreased production of reactive oxygen species. / Julio-Amilpas A., Montiel T., Soto-Tinoco E., Gerónimo-Olvera C., Massieu L. // *Cerebral Blood Flow Metabolism.* – 2015. - № 35. - C. 851–860.
105. Kacinski M. Proinflammatory cytokines in children with migraine with or without aura. / Kacinski M., Gergont A., Kubik A., Steczkowska-Klucznik M. // *Przegl Lek.* – 2005. - № 62. – C. 1276–1280.
106. Kagan R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: possible role in modulation of migraine headache and photophobia. / Kagan R., Kainz V., Burstein R., Nosedá R. // *Neuroscience.* - 2013. - T. 248. - C. 359-368.
107. Kanaan S. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: A retrospective cohort study. / Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R. // *Cephalalgia.* – 2020. – T. 40. - № 13. – C. 1511-1522.
108. Kangasniemi P. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double blind study. / Kangasniemi P., Hedman C. // *Cephalalgia.* – 1984. – №. 4. – C. 91-96.
109. Karaaslan Z. Plasma levels of inflammatory mediators in vestibular migraine. / Karaaslan Z., Özçelik P., Ulukan Ç., Ulusoy C., Orhan K.S., Orhan E.K., Küçükali C., Tüzün E., Baykan B., Akdal G. // *International Journal of Neuroscience.* – 2020. - № 130. – C. 330–335.
110. Karatas H. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. / Karatas H., Erdener S.E., Gursoy-Ozdemir Y., Lule S., Eren-

- Koçak E., Sen Z.D., Dalkara T. // *Science*. – 2013. – T. 339. - № 6123. – C. 1092-1095.
111. Katsarava Z. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. / Katsarava Z., Buse D.C., Manack A.N., Lipton R.B. // *Current Pain and Headache Reports*. – 2012. – T. 16. - № 1. – C. 86–92.
112. Kosinski M. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. / Kosinski M., Bayliss M.S., Bjorner J.B., Ware J.E. Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. // *Qual Life*. – 2003. – T. 12. - № 8. - C. 963-974.
113. Lanteri-Minet M. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management./ Lanteri-Minet M., Radat F., Chautard M.H. // *Pain*. – 2005. – № 118. –C. 319–326.
114. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB (2002) CGRP may play a causative role in migraine. / Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB // *Cephalalgia*. – 2002. - № 22. – C. 54–61.
115. Lipton R.B. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy / Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F. // *Neurology*. – 2007.–T. 68. - № 5. – C. 343-9
116. Lipton R.B. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. / Lipton R.B., Hamelsky S.W., Kolodner K.B. // *Neurology*. - 2000. – № 55. – C. 629–633.
117. Lipton R.B. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II. / Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M. // *Headache*. – 2001. – T. 41. - № 7 – C. 646–657.
118. Lovati C. Ketogenic diet in refractory migraine: Possible efficacy and role of ketone bodies—A pilot experience. / Lovati C., D'Alessandro C.M., Della

- Ventura S., Muzio F., Pantoni L. // *Neurological Science*. – 2022. – № 43. – C. 6479–6485.
119. Lu S.R. Incidence and risk factors of chronic daily headache in young adolescents: a school cohort study. / Lu S.R., Fuh J.L., Wang S.J., Juang K.D., Chen S.P., Liao Y.C. // *Pediatrics*. –2013. – T. 132. - № 1. – C. 9-16.
120. Magistretti P.J. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. / Magistretti P.J., Allaman I. // *Neuron*. – 2015. – T. 86. - № 4. – C. 883-901.
121. Markham A. Erenumab: First Global Approval. / Markham A. // *Drugs*. – 2018. – T. 78. - № 11. – C. 1157-1161.
122. Martami F. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. / Martami F., Razeghi J.S., Togha M. // *Neurology Science*. – 2018. - № 39. – C. 1741–1749.
123. Mathew N.T. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. / Mathew N.T., Stubits E., Nigam M.P. // *Headache*. – 1982. - T. 22. - № 2. – C. 66–68.
124. May A. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. / May A., Schulte L.H. // *Natural Review Neurology*. –2016. – T. 12. № 8. – C. 455–464.
125. Messlinger K. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. / Messlinger K., Lennerz J.K., Eberhardt M., Fischer M.J. // *Headache*. – 2012. – № 52. – C. 1411–1427.
126. Messlinger K. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. / Messlinger K., Fischer M.J., Lennerz J.K. // *Keio Journal of Medicine*. – 2011. – T. 60. - № 3. – C. 82-89.
127. Messlinger K. Neuropeptide effects in the trigeminal system: Pathophysiology and clinical relevance in migraine. / Messlinger K., Fischer M.J., Lennerz J.K. // *Keio Journal of Medicine*. – 2011. - № 60. – C. 82-89.

128. Minen M.T. Influence of psychiatric comorbidities in migraineurs in the emergency department. / Minen M.T., Tanev K. // *General Hospital Psychiatry*. – 2014. - № 36. - T. 533–538.
129. Minen M.T. Migraine and its psychiatric comorbidities. / Minen M.T., Begasse De Dhaem O., Kroon Van Diest A., Powers S., Schwedt T.J., Lipton R., Silbersweig D. // *Neurology Neurosurgery Psychiatry*. – 2016. – T. 87. - № 7. – C. 741-749.
130. Moon H.J. Perceived stress in patients with migraine: a case-control study. / Moon H.J., Seo J.G., Park S.P. // *Headache Pain*. – 2017. – T. 18. - № 1. – C. 73.
131. Moskatel L.S. Migraine and Diet: Updates in Understanding. / Moskatel L.S., Zhang N. // *Current Neurology and Neuroscience Report*. – 2022. – T. 22. - № 6. – C. 327-334.
132. Moskowitz M.A. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? / Moskowitz M.A., Reinhard J.F., Romero J., Melamed E., Pettibone D.J. // *Lancet*. – 1979. - № 2. – C. 883–885.
133. Mozafarihashjin M. Assessment of peripheral biomarkers potentially involved in episodic and chronic migraine: a case-control study with a focus on NGF, BDNF, VEGF, and PGE2. / Mozafarihashjin M., Togha M., Ghorbani Z., Farbod A., Rafiee P., Martami F. // *Headache Pain*. – 2022. – T. 23. - № 1.
134. Mungoven T.J., Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. / Mungoven T.J., Henderson L.A., Meylakh N. // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2021. - T. 25. - № 2. – C. 276.
135. Nosedá R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization and modulation of pain / Nosedá R., Burstein R. // *Pain*. - 2013. - T. 154. - C. 44-53.

136. Ocal R. Migraine and gasdermin D: a new perspective on the inflammatory basis of migraine. / Ocal R., Buldukoglu O.C., Hasoglan M.G., Korucuk M., Cekin Y., Ocal S. // *Acta Neurologica Belgica*. – 2024. – T. 124. - № 3. – C. 981-986.
137. Ohtani S. Real-world evidence of fremanezumab for treating migraine in Japan: a retrospective study. / Ohtani S., Watanabe N., Ihara K., Takahashi N., Miyazaki N., Ishizuchi K., Takemura R., Hori S., Nakahara J., Takizawa T. // *BMC Neurology*. – 2023. – T. 14. - № 1. – C. 404-411.
138. Onderwater G.L. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. / Onderwater G.L., van Oosterhout W.P.J., Schoonman G.G., Ferrari M.D., Terwindt G.M. // *European Journal of Neurology*. – 2019. – T. 26. - № 4. – C. 588-595.
139. Onderwater G.L. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. / Onderwater G.L., van Oosterhout W.P., Schoonman G.G., Ferrari M.D., Terwindt G.M. // *European Journal of Neurology*. – 2019. – T. 26. - № 4. – C. 588-595.
140. Ornello R. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. / Ornello R., Ripa P., Pistoia F., Degan D., Tiseo C., Carolei A. // *Headache Pain*. – 2015. – № 16. - C. 27.
141. Overeem L.H. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. / Overeem L.H., Raffaelli B., Mecklenburg J., Kelderman T., Neeb L., Reuter U. // *CNS Drugs*. – 2021. - T. 35. - № 8. – C. 805-820.
142. Perini F. Plasma Cytokine Levels in Migraineurs and Controls. / Perini F., D'Andrea G., Galloni E., Pignatelli F., Billo G., Alba S., Bussone G., Toso V. // *Headache*. – 2005. - № 45. – C. 926–931.

143. Peroutka S.J. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. / Peroutka S.J. // Pain Headache Report. – 2014. - T. 18. - № 10. – C. 454-463.
144. Rainero I. Is Migraine Primarily a Metaboloendocrine Disorder? / Rainero I., Govone F., Gai A., Vacca A., Rubino E. // Pain Headache Report. – 2018. – T. 4. - №5. – C. 36-43.
145. Rainero I. Is Migraine Primarily a Metaboloendocrine Disorder? / Rainero I., Govone F., Gai A., Vacca A., Rubino E. // Current Pain Headache Report. - 2018. – T. 22. - № 5. – C. 36-45.
146. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. / Ramachandran R. // Semin Immunopathology. – 2018. – T. 40. - № 3. – C. 301-314.
147. Ramsden C.E. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial. / Zamora D., Faurot K.R. // BMJ. – 2021. – №. 374. – C. 102-113.
148. Rendas-Baum R. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. / Rendas-Baum R., Yang M., Varon S.F., Bloudek L.M., DeGryse R.E., Kosinski M. // Health Qual Life Outcomes. – 2014. - № 12. – C. 117.
149. Rief W. SOMS– The Screening for Somatoform Symptoms – Manual with Questionnaire / Rief W., Hiller W., Heuser J. // Berne: Huber. – 1997.
150. Rockett F.C. Dietary aspects of migraine trigger factors. / Rockett F.C., de Oliveira V.R., Castro K., Chaves M.L., Perla Ada S., Perry I.D. // Nutrition Review. – 2012. – T. 70 - № 6. - C337-356.
151. Rockett F.C. Dietary aspects of migraine trigger factors. / Rockett F.C., de Oliveira V.R., Castro K., Chaves M.L., Perla Ada S., Perry I.D. // Nutrition Review. – 2012. T. 70. - № 6. – C. 337-356.

152. Sacco S. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). / Sacco S., Braschinsky M., Ducros A., Lampl C., Little P., van den Brink A.M., Pozo-Rosich P., Reuter U., de la Torre E.R., Sanchez Del Rio M., Sinclair A.J., Katsarava Z., Martelletti P. // *HeadachePain*. – 2020. – T. 21. - № 1. – C. 76.
153. Sacks F. DASH-Sodium Collaborative Research Group: effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. / Sacks F. // *New England Journal of Medicine*. – 2001. - № 344. – C. 3–10.
154. Salahi M. Immunologic aspects of migraine: A review of literature. / Salahi M., Parsa S., Nourmohammadi D., Razmkhah Z., Salimi O., Rahmani M., Zivary S., Askarzadeh M., Tapak M.A., Vaezi A., Sadeghsalehi H., Yaghoobpoor S., Mottahedi M., Garousi S., Deravi N. // *Frontier in Neurology*. – 2022. – T. 28. - № 13.
155. Santos I.S. Negative life events and migraine: a cross-sectional analysis of the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil) baseline data. / Santos I.S., Brunoni A.R., Goulart A.C. // *Public Health*. – 2014. – №. 14. – C. 678.
156. Sarchielli P. NF-kappaB activity and iNOS expression in monocytes from internal jugular blood of migraine without aura patients during attacks. / Sarchielli P., Floridi A., Mancini M.L., Rossi C., Coppola F., Baldi A., Pini L.A., Calabresi P. // *Cephalalgia*. – 2006. - № 26. – C. 1071–1079.
157. Sarchielli P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. / Sarchielli P., Alberti A., Baldi A., Coppola F., Rossi C., Pierguidi L., Floridi A., Calabresi P. // *Headache*. – 2006. - № 46. - C. 200–207.

158. Sato K. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. / Sato K., Kashiwaya Y., Keon C.A., Tsuchiya N., King M.T., Radda G.K., Chance B., Clarke K., Veech R.L. // *FASEB Journal*. – 1995. - № 9. – C. 651–658.
159. Scher A.I. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. / Scher A.I., Stewart W.F., Lipton R.B. // *Neurology*. –2004. – T. 63. - № 11. – C. 2022–2027.
160. Scher A.I. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. / Scher A.I., Stewart W.F., Lipton R.B. // *Neurology*. –2004. – T. 63. - № 11. – C. 2022–2027.
161. Scher A.I. Risk factors for headache chronification. / Scher A.I., Midgette L.A., Lipton R.B. // *Headache*. –2008. - № 48. – C. 16–25.
162. Schoenen J. Pathogenesis of migraine: the biobehavioural and hypoxia theories reconciled. / Schoenen J. // *Acta Neurologica Belgica*. – 1994. – T. 94. - № 2. C. 79-86.
163. Schwedt T.J. Advanced neuroimaging of migraine. / Schwedt T.J., Dodick D.W. // *Lancet Neurol*. – 2009. - № 8. – C. 560–568.
164. Silberstein S.D. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine / Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E., Yeung P.P., Goadsby P.J., MelissaGrozinski-Wolff M.A. // *New England Journal of Medicine*. - 2017. - № 377. – C. 2113-2122.
165. Silberstein S.D. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. / Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. // *New England Journal of Medicine*. – 2017. - № 377. – C. 2113-2122.
166. Siva Z.O. Determinants of glucose metabolism and the role of NPY in the progression of insulin resistance in chronic migraine. / Uluduz D., Keskin F.E., Erenler F., Balcı H., Uygunoğlu U., Saip S., Göksan B., Siva A. // *Cephalalgia*. – 2018. – T. 38 - № 11. - 1773-1781.

167. Sohita D. Eptinezumab: First Approval. / Sohita D. // *Drugs*. – 2020. – T. 80. - № 7. – C. 733-739
168. Steiner T.J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. / Steiner T.J, Stovner L.J. // *Natural Review Neurology*. – 2023. – T. 19 - № 2 – C. 109-117.
169. Stewart W.F. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. / Stewart W.F., Lipton R.B., Dowson A.J., Sawyer J. // *Neurology*. – 2001. – T. 56. - № 1. – C. 20-28.
170. Stovner L.J. The methodology of population surveys of headache prevalence, burden and cost: principles and recommendations from the Global Campaign against Headache. / Stovner L.J., Al Jumah M., Birbeck G.L., Gururaj G., Jensen R., Katsarava Z., Queiroz L.P., Scher A.I., Tekle-Haimanot R., Wang S.J., Steiner T.J. // *Headache Pain*. – 2014. –T. 15. - №1. – C. 5.
171. Straube A. Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. / Straube A., Stude P., Gaul C., Schuh K., Koch M. // *Headache Pain*. – 2021. – T. 6. - № 1. – C. 133-137.
172. Taheri M. Differential Expression of Cytokine-Coding Genes among Migraine Patients with and without Aura and Normal Subjects. / Taheri M., Nicknafs F., Hesami O., Javadi A., Arsang-Jang S., Sayad A., Ghafouri-Fard S. // *Journal Molecular Neuroscience*. – 2021. – T. 71. - № 6. – C. 1197-1204.
173. Talabi S. Metoclopramide versus sumatriptan for treatment of migraine headache: A randomized clinical trial / Talabi S., Masoumi B., Azizkhani R., Esmailian M. // *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. - 2013. - T. 18. - №. 8. - C. 695-702.

174. Taylor G.J. Recent developments in alexithymia theory and research. / Taylor G.J. // *Psychiatry*. – 2000. – №. 45. – С. 134–142.
175. Taylor G.J. Recent developments in alexithymia theory and research. / Taylor G.J. // *Journal of Psychiatry*. – 2000. – № 45. – С. 134–142.
176. Thuraiayah J. The role of cytokines in migraine: A systematic review. / Thuraiayah J., Erritzøe-Jervild M., Al-Khazali H.M., Schytz H.W., Younis S. // *Cephalalgia*. – 2022. - № 42. - 1565–1588.
177. Tronvik E. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. / Tronvik E., Stovner L.J., Helde G. // *JAMA*. – 2003. - № 289. – С. 65-69.
178. Tvedskov J.F. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. / Tvedskov J.F., Lipka K., Ashina M. // *Annals of Neurology*. – 2005. - № 58. – С. 561–568.
179. Uddman R. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. / Uddman R., Edvinsson L., Ekman R., Kingman T., McCulloch J. // *Neuroscience Letters*. – 1985. – Т. 20. - № 1. – С. 131-136.
180. Uzar E. Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine. / Uzar E., Evliyaoglu O., Yucel Y., Ugur Cevik M., Acar A., Guzel I., Islamoglu Y., Colpan L., Tasdemir N. // *European Review of Medical Pharmacology Science*. – 2011. - № 15. – С. 1111–1116.
181. Valente M. Migraine Prevention through Ketogenic Diet: More than Body Mass Composition Changes. / Valente M., Garbo R., Filippi F., Antonutti A.; Ceccarini, V.; Tereshko, Y.; Di Lorenzo, C.; Gigli, G.L. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. - № 11. – С. 46-53.
182. van Oosterhout W. Chronotypes and circadian timing in migraine / van Oosterhout W., van Someren E., Schoonman G.G. // *Cephalalgia*. - 2018. - Т. 38. - №. 4. - С. 617-625.

183. Viero F.T. Unpredictable Sound Stress Model Causes Migraine-Like Behaviors in Mice With Sexual Dimorphism. / Viero F.T., Rodrigues P., Frare J.M., Da Silva N.A., Ferreira M.A., Da Silva A.M., Pereira G.C., Ferreira J., Pillat M.M., Bocchi G.V. // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. - № 13.
184. Wang M.M. Effect of Manual Acupuncture Preconditioning on Behavior and Contents of Serum CGRP, SP, IL-1 β and TNF- α Levels in Migraine Rats. / Wang M.M., Yu X.H., Geng W., Cui H.F., Wang C.C., Han J., Yang D.H. // *Zhen Ci Yan Jiu*. – 2018. - № 43. – C. 375–379.
185. Wang Y. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: A retrospective study on 1218 epileptic patients. / Wang Y., Wang D., Guo D. // *Journal Translational Medicine*. – 2015. - № 13. – C. 378-389.
186. Wang Y. P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine. / Wang Y., Shan Z., Zhang L., Fan S., Zhou Y., Hu L., Wang Y., Li W., Xiao Z. // *Headache Pain*. – 2022. – T. 23. - № 1. – C. 75-88.
187. Ware J.E. SF-36 Health Survey-Manual and Interpretation Guide. / Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. // *The Health Institute*. – 1993.
188. Xu C. AMG 334, the first potent and selective human monoclonal antibody antagonist against the CGRP receptor. / Xu C., Shi L., Rao S. // *Headache Pain*. – 2014. T. 15. - № 1. - C. 43.
189. Xu X.M. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. / Xu X.M., Yang C., Liu Y. // *European Journal of Neurology*. – 2017. – T. 24. - № 8. C. 1022-1031.
190. Yalınay Dikmen P. Relationship between MIDAS, depression, anxiety and alexithymia in migraine patients. / Yalınay Dikmen P., Onur Aysevener E., Kosak S., Ilgaz Aydınlar E., Sağduyu Kocaman A. // *Acta Neurologica Belgica*. - 2020. – T. 120. - № 4. – C. 837-844.

191. Yamanaka G. Experimental and Clinical Investigation of Cytokines in Migraine: A Narrative Review. / Yamanaka G., Hayashi K., Morishita N., Takeshita M., Ishii C., Suzuki S., Ishimine R., Kasuga A., Nakazawa H., Takamatsu T., Watanabe Y., Morichi S., Ishida Y., Yamazaki T., Go S. // International Journal of Molecular Science. – 2023. – T. 24. - № 9.
192. Yamanaka G. Role of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Permeability on Migraine. / Yamanaka G., Suzuki S., Morishita N., Takeshita M., Kanou K., Takamatsu T., Suzuki S., Morichi S., Watanabe Y., Ishida Y., Go S., Oana S., Kashiwagi Y., Kawashima H. // International Journal Molecular Science. – 2021. – T. 22. - № 16.
193. Yasphal K. Substance P reduces tail-flick latency: implications for chronic pain syndromes. / Yasphal K., Wright D.M., Henry J.L. // Pain. – 1982. - №14. C. 155– 167.
194. Yücel M. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. / Yücel M., Kotan D., Çiftçi G., Çiftçi I.H., Cikrikler H.I. // European Review of Medical Pharmacology Science. – 2016. - № 20. – C. 930–936.
195. Yvette N. Galcanezumab: First Global Approval . / Yvette N. // Drugs. - 2018. – T. 78. - №11. – C. 1769–1775.
196. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale. / Zigmond A.S, Snaith R.P. // Acta Psychiatric Scand. – 1983. - № 67. – C. 361–370.
197. Zwart J.A. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag health study. / Zwart J.A., Dyb G., Hagen K. // European Journal of Neurology. – 2003. - № 10. – C. 147–152.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

198. 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.
199. 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).
200. 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).
201. 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).