

На правах рукописи

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Азимова Юлия Эдвардовна

**МИГРЕНЬ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КАК ОСНОВА
ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2020 г

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП»).

Научные консультанты:

Кукушкин Михаил Львович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

Амелин Александр Витальевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии имени А.В. Вальдмана.

Официальные оппоненты:

Пирожков Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Замерград Максим Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2021 г. в часов на заседании диссертационного совета Д001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОПП», а также на сайте <http://www.niiopp.ru/>

Автореферат разослан « »

2020 г.

И.о. учёного секретаря диссертационного совета Д001.003.01
доктор биологических наук, профессор Михаил Юрьевич Карганов

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ДИ – доверительный интервал

ЛИГБ – лекарственно индуцированная головная боль

МА – мигрень с аурой

МБА – мигрень без ауры

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

МКГБ III – международная классификация головной боли III пересмотра

ОШ – отношение шансов

РКД – распространяющаяся корковая депрессия

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХМ – хроническая мигрень

ЦНС – центральная нервная система

ЭМ – эпизодическая мигрень

CGRP – calcitonin gene related peptide, кальцитонин-ген родственный пептид

NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат

BDNF – brain-derived neurotrophic factor, мозговой нейротрофический фактор

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Мигрень – чрезвычайно распространенное заболевание, одна из форм первичной головной боли [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018]. Распространенность мигрени в среднем составляет 14.7% [Steiner T.J. et al., 2016]. В российской популяции этот показатель еще выше и составляет 20,8% [Auzenberg I. et al, 2012]. Распространенность ХМ - в среднем 2% [All-Party Parliamentary Group, 2010]. Как правило, мигрень начинается в пубертате, но пик заболевания приходится на трудоспособный возраст 35-45 [World Health Organization, 2011]. По степени влияния на трудоспособность (индекс YLD – years of life with disability, годы жизни с нетрудоспособностью) мигрень занимает второе место среди всех заболеваний [Steiner T.J. et, 2018].

Мигрень – комплексное заболевание, на патогенез которого оказывают влияние генетические и экзогенные факторы. Масштабное исследование установило диапазон наследственности мигрени в шести странах от 34% до 57% [Mulder E.J.,2003]. Наличие мигрени у родственника первой степени родства увеличивает риск развития мигрени без ауры в 1,9 раз, мигрени с аурой – в 1,4 раз [Russell M.B., et al, 1995]. В настоящее время проведено несколько десятков геномных исследований, позволивших выделить полиморфизмы, характерные для пациентов с мигренью [Antilla V. et al. 2018]. В дальнейшем с целью объяснить роль этих полиморфизмов в патогенезе мигрени были построены сигнальные пути. Анализ сигнальных путей позволил предположить, что наиболее значимыми являются полиморфизмы генов ионных каналов KCNK5 и TRPM8, генов, регулирующие функцию эндотелия [Nyholt D.R. et al., 2008]. Также внимание привлекли гены, регулирующие фолатный цикл, нарушение которого приводит как к повышению нейрональной возбудимости и формированию центральной сенситизации, так и лежит в основе эндотелиальной дисфункции, что может быть одной из патофизиологических основ развития мигрени. В этой области большинство работ посвящено изучению полиморфизмов гена *MTHFR* (кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу) [Samaan Z. et al. 2011, Schürks M., et al, 2010].

Изучена связь полиморфизма других генов-кандидатов с развитием мигрени (ген мозгового нейротрофического фактора *BDNF*, ген ангиотензин-превращающего фермента *ACE* и др.), но роль этих полиморфизмов в патогенезе мигрени не исследована.

Анализ коморбидности показал, что мигрень может наследоваться вместе с некоторыми психическими заболеваниями: депрессивным расстройством, синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, синдромом Туретта, неврозами [Anttila V. et al., 2017]. Кроме этого, полигенный риск описан для мигрени и сердечно-сосудистой патологии (инсульта и др.) [Malik R. et al., 2015; Winsvold B.S. et al., 2017].

Тем не менее, остается не ясным, каким образом влияют общие с коморбидными заболеваниями полиморфизмы на патофизиологию мигрени. Механизмы формирования ЛИГБ, тяжелого осложнения мигрени, также не до конца изучены. Исследование генетической предрасположенности, поиск генов-кандидатов, общих для мигрени и лекарственной зависимости перспективным направлением

Ранее проводимые исследования генов-кандидатов, а также ассоциативные исследования выявили полиморфизмы, по-видимому, участвуют патогенезе мигрени. Однако влияние каждого из этих полиморфизмов по отдельности на риск развития мигрени оказалось незначимым. Для выявления биомаркеров мигрени целесообразно изучать влияние комплексных генотипов (сочетание вариантов генотипов определенных генов с аллельным полиморфизмом) на риск развития заболевания.

Цель исследования

Определить роль сочетания полиморфных вариантов генов в патогенезе, симптомообразовании и клиническом течении мигрени.

Задачи исследования

1. Уточнить возможные клинические варианты течения мигрени при долгосрочном наблюдении;

2. Выявить наиболее значимые эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на возникновение и течение мигрени;
3. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов-кандидатов (гены, кодирующие лиганды, рецепторы и ферменты системы холецистокинина, дофамина, мозгового нейротрофического фактора, NO-синтазы и фолатного цикла) с мигренью.
4. Изучить влияние сочетания полиморфных вариантов генов-кандидатов на риск развития мигрени.
5. Исследовать влияние комплексных генотипов генов-кандидатов на эффективность терапии мигрени.
6. Проанализировать патогенетические механизмы симптомообразования мигрени с учетом выявленных генов-кандидатов и комплексных генотипов.

Научная новизна

Впервые проведено лонгитудинальное наблюдение в отечественной популяции пациентов с мигренью, позволяющее определить траектории течения заболевания и формы мигрени.

Впервые нами проведено комплексное популяционное исследование распространенности полиморфизмов генов-кандидатов при мигрени – генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTHFD1*, *SHMT1*, *TYMS*), мозгового нейротрофического фактора *BDNF*, кальцитонин ген-родственного пептида (*CGRP*), гены системы оксида азота (*iNOS*, *eNOS*, *nNOS*), дофаминергической системы (дофамин-бета гидроксилазы (*DBH*)), системы холецистокинина (*CCKAR*, *CCKBR*, *CCK*), белка – мишени ботулотоксина SNAP-25 (*SNAP25*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*).

Впервые проведен детальный поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов с клиническими характеристиками, вариабельностью течения заболевания и чувствительности к патогенетической терапии. Изучено влияние комплексных генотипов на риск развития мигрени, ее патогенез, клиническую картину, течение, а также эффективность антимигренозной терапии. Ряд обнаруженных полиморфизмов и комплексных генотипов предложены как биомаркеры мигрени,

отражающие особенности патогенеза заболевания и способствующие подбору персонализированной терапии.

Практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представления о патогенезе мигрени и позволяют при широкой вариабельности клинических проявлений и течения заболевания детализировать ее клиническую структуру, выделив дополнительные подгруппы пациентов с мигренью. Установленные комплексные генотипы, влияющие на риск развития мигрени, могут рассматриваться в качестве биомаркеров мигрени, что дает основу для разработки комплекса мероприятий по профилактике. Выявленные комплексные генотипы, ассоциированные у больных с мигренью, нечувствительных к стандартной терапии, могут стать основой для разработки персонализированного патогенетического лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Мигрень и ее осложнение – лекарственно-индуцированная головная боль клинически гетерогенны. Типы течения этих заболеваний ассоциированы с полиморфизмом генов, которые являются предикторами прогноза и ответа на терапию;
2. Мигрень, ассоциированная с депрессией, представляется отдельным типом мигрени. Для него характерно совпадение учащения дней с головной болью с развитием симптомов депрессии, имеющей специфические клинические черты. Этот тип мигрени чувствителен к терапии антидепрессантами.
3. Сочетание полиморфных вариантов генов, кодирующих лиганды, рецепторы и ферменты системы холецистокинина (*CCAR_rs1800857:T*; *CCBR_rs1805000:T*), катехоламинов (*MAOA_VNT:350*), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF_rs11030107:T*), фолатного цикла (*MTHFR_rs1801133:T*; *MTR_rs1805087:A*; *MTRR_rs1801394:A*), являются патогенетической основой развития мигрени

4. Наличие комплексных гетотипов (4 протекторных гена (*MAOA_VNT*:380; *nNOS1_rs41279104*:C; *eNOS3_rs2070744*:C; *DBH_rs6271*:C), снижают риск развития мигрени

5. Сочетание генетических полиморфизмов (*CCKBR_rs1805000*:T (рецептор холецистокинина В) + *eNOS3_rs2070744*:T (NO-оксидаза 3) + *MAOA_VNT*:350 (моноаминоксидаза А) и *MTDH_rs1835740*:C (метадгерин) + *CCKBR_rs1805000*:T (рецептор холецистокинина В) + *MAOA_VNT*:350 (моноаминоксидаза А)) позволяет прогнозировать высокую устойчивость больных к стандартной противомигренозной терапии, что может быть использовано при подборе патогенетической персонализированной терапии мигрени.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются при обследовании и лечении пациентов с мигренью в ООО «Университетская клиника головной боли», при обучении ординаторов и аспирантов в Первом МГМУ им.И.М.Сеченова, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, при подготовке лекций и научно-практических статей и рекомендаций для практикующих врачей.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 8-й Международном междисциплинарном конгрессе Manage pain (Управляй болью) 2018 г., IV Международной научно-практической конференции по проблеме головной боли “Лечение головной боли: 100 лет открытий и новые горизонты” в 2018 г.; конгрессах Международного общества головной боли (IHS) – Валенсия, 2015 г., Берлин, 2011 г.; конгрессы Европейского общества головной боли (EHS) – Флоренция, 2018 г., Копенгаген 2014 г., Международный конгресс Migraine Trust – Лондон 2013 г.

Публикации

По теме диссертации опубликована 53 печатных работы, в том числе 26 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства

образования и науки Российской Федерации, 6 статей в международных журналах, включенных в электронных базах данных SCOPUS, Web of Science, PUBMED.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 11 глав (обзор литературы, пациентов, материала и методов, изложения экспериментальной части собственных исследований и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Работа изложена на 194 страницах машинописи, содержит 35 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 14 отечественных и 265 иностранных источника.

Пациенты, материал и методы исследования

В неинтервенционное исследование были включены 544 пациента с мигренью из базы данных ООО «Университетская клиника головной боли», обратившихся в 2011-2015 годах.

Среди 544 пациентов с мигренью женщин было 451 (82,9%), мужчин – 93 (17,1%). Средний возраст $42,0 \pm 10,6$ года. У 368 (67,8%) отмечалась ЭМ, а у 176 (32,2%) – ХМ.

В период наблюдения депрессия диагностирована у 240 (44,1%) пациентов. Среди пациентов с ХМ депрессия выявлена у 71,0% пациентов, а у пациентов с ЭМ в 31,5% случаев.

В период наблюдения среди всех обследованных у 244 (44,9%) пациентов выявлялись признаки ЛИГБ, соответствующей критериям МКГБ 3 (2018). Нами изучалась представленность симптомов зависимости у пациентов с ХМ и ЛИГБ. Для этой цели были выбраны 75 пациентов (9 мужчин и 66 женщин) с хронической мигренью и ЛИГБ, в возрасте $41,1 \pm 12,8$ лет (от 21 до 65 лет).

Контрольную группу (n=371) для генетического тестирования составили условно здоровые жители Москвы и Московской области европеоидной расы (популяционный контроль). Контрольная группа набиралась на станции переливания крови в г. Москва. Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. N 364 «Об утверждении порядка

медицинского обследования донора крови и ее компонентов», это были люди старше 18 лет, у которых исключались значимые заболевания: гемотрансмиссивные болезни, злокачественные новообразования, болезни крови, органические заболевания ЦНС, психические заболевания, наркомания, алкоголизм, сердечно-сосудистые заболевания, болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения, заболевания печени и желчных путей, заболевания почек и мочевыводящих путей в стадии декомпенсации, диффузные заболевания соединительной ткани, болезни эндокринной системы, болезни ЛОР-органов, глазные болезни, кожные болезни, остеомиелит.

С целью исследования специфичности полиморфизма гена *MTDH* для мигрени были введены дополнительные группы сравнения:

- 9 пациентов с кластерной головной болью (6 женщин и 3 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 12,5$ лет)
- 20 пациентов с ХГБН (16 женщин и 4 мужчин, средний возраст $42,0 \pm 11,6$ лет).

Это были пациенты, обратившиеся в ООО «Университетская клиника головной боли». Диагнозы кластерной головной боли и ХГБН выставлялись в соответствии с Международной классификацией головной боли III пересмотра (МКГБIII) 2013. Пациенты подписывали форму информированного согласия об участии в генетическом тестировании. Для генетического тестирования пациенты сдавали образцы цельной крови (2 мл).

Все пациенты и доноры, проходившие генетическое тестирование, были европеоидной расы, проживали в Московском регионе.

Критерии включения/невключения/исключения

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Пациенты с диагнозом мигрень (мигрень без ауры, мигрень с аурой, хроническая мигрень), согласно Международной классификации головной боли III пересмотра (МКГБ III) 2013 г.; G43.0-2 по критериям МКБ-10

2. Длительность течения мигрени более 6 месяцев перед включением в исследование;
3. Пациенты в возрасте 18—75 лет;
4. Приверженность пациента к участию в исследовании (согласие длительно вести Дневник головной боли, являться на визиты, заполнять анкеты);

Критериями невключения/исключения в исследование являлись:

1. Диагноз вероятной мигрени;
2. Наличие других форм первичной и вторичной головной боли;
3. Неспособность пациента четко охарактеризовать головную боль, когнитивные расстройства или иные обстоятельства, ограничивающие возможность пациента заполнять Дневник головной боли и выполнять рекомендации врача-исследователя.
4. Пациенты за 3 месяца до начала наблюдения и в период наблюдения, принимающие профилактическую терапию мигрени (антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин), антиконвульсанты (топирамат, ламотриджин, вальпроевая кислота), гипотензивные средства (метопролол, пропранолол, кандесартан, лизиноприл), блокаторы кальциевых каналов (циннаризин), онаботулотоксин типа А, габапентин, прегабалин, препараты моноклональных антител к CGRP или их рецепторам (эренумаб, фреманезумаб, эптинезумаб, галканезумаб), блокаторы CGRP рецепторов (атоджепант, уброджепант), блокады затылочных нервов;
5. Пациенты за 3 месяца до начала наблюдения и в период наблюдения, принимающие профилактическую терапию мигрени при помощи нейростимуляции (прибор Цефали, электрическая стимуляция затылочных нервов);
6. Пациенты в период наблюдения, принимающие по другим показаниям следующие препараты: антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин,

дулоксетин), антиконвульсанты (топирамат, ламотриджин, вальпроевая кислота), гипотензивные средства (метопролол, пропранолол, кандесартан, лизиноприл), габапентин, прегабалин, блокаторы кальциевых каналов (циннаризин), онаботулотоксин типа А;

Дизайн исследования

Оценка состояния больных проводилась при первичном обращении пациента с основной жалобой на ГБ (визит 1), через 6 месяцев (визит 2) и через 12 месяцев (визит 3). В последующем контроль состояния пациентов осуществлялся с помощью телефонных визитов 1 раз в год на протяжении 4 лет (4 визита) или очных визитов по просьбе пациента. Во время первичного и последующих визитов проводилась: оценка качественных и количественных характеристик ГБ, жалоб по системам и органам, эмоционального статуса, неврологический осмотр, сбор семейного анамнеза. Если пациент выбывал из исследования из-за назначенной терапии, то он мог быть повторно включен в исследование спустя 6 месяцев после завершения терапии (Таблица 1).

Таблица 1.

Процедуры	Визит 1 Месяц 0	Визит 2 Месяц 6	Визит 3 Месяц 12	Визит 4-7, телефонные визиты Месяц 24, 48, 72, 86
Подписание формы информированного согласия	+			
Сбор жалоб	+	+	+	+
Анамнез заболевания, включая наследственный	+			
Общесоматический и неврологический осмотр	+	+	+	
Консультация психиатра (по показаниям)	+			
Оценка соответствия критериям включения/ невключения/ исключения	+	+	+	+
Оценка сопутствующих заболеваний и состояния	+	+	+	+
Сопутствующая терапия	+	+	+	+

Выдача дневника головной боли, разъяснение по использованию	+			
Анализ дневника головной боли		+	+	+
Генетическое тестирование	+			
Шкала депрессии Бека	+		+	

Исучаемые показатели

Исучаемые показатели были выбраны в соответствии с рекомендациями Международного общества головной боли (Рекомендации по проведению контролируемых исследований профилактической терапии у взрослых пациентов с хронической мигренью [Silberstein S. 2008], Рекомендации Международного общества головной боли по проведению контролируемых исследований по купированию приступов мигрени у взрослых, 3-я версия, [Tfelt-Hansen P, 2012], Руководство по проведению контролируемых исследований при мигрени, 3-я версия. Рекомендации для исследователей [Tfelt-Hansen P, 2012].

В качестве показателей клинической оценки были выбраны:

1. Количество дней с мигренью в месяц. День с мигренью согласно указанным рекомендациям – день, когда у пациента была мигренозная головная боль в соответствии с критериями МКГБ III в течение 4-х и более часов, либо у пациента наступил регресс головной боли или ее существенное облегчение в течение 2-х часов после приема триптана или препарата эрготамина.
2. Количество дней с головной болью в месяц – количество дней, когда присутствовала умеренная/интенсивная головная боль в течение 4-х и более часов, либо у пациента наступил регресс головной боли или ее существенное облегчение в течение 2-х часов после приема триптана или препарата эрготамина.
3. Доля пациентов-респондеров. Респондер – пациент, у которого произошло снижение дней с мигренью и/или дней с умеренной/интенсивной головной болью на 50% и более в течение 2-х месяцев терапии.

Нереспондерами (резистентными) считались пациенты, не отвечающие как на терапию приступа, так и на профилактику. Ответом на терапию приступа

считалось по крайней мере 50% снижение интенсивности боли в течение 2-х часов после приема препарата. Оценивалось по меньшей мере два препарата из различных групп: триптаны, препараты эрготамина и комбинированные анальгетики. Профилактическая терапия расценивалась как эффективная, если у пациента количество дней с головной болью снижалось более, чем на 50%. Оценивалось по меньшей мере два препарата из различных групп: бета-блокаторы (метопролол и пропранолол), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин и венлафаксин), онаботулотоксин А.

4. Количество дней с приемом анальгетиков и/или триптанов в месяц – количество дней, когда пациент принял хотя бы одну дозу анальгетика и/или триптана.

Для верификации ежемесячного количества дней с ГБ, количества дней с мигренью и ежемесячно потребляемых анальгетиков и/или триптанов использовался Дневник головной боли.

Если у пациента в период наблюдения выявлялась депрессия (депрессивный эпизод (шифр F32 по МКБ-10), рекуррентное депрессивное расстройство (шифр F33 по МКБ-10), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (шифр F41.2 по МКБ-10), то пациенту предлагалась консультация психиатром клиники, назначение антидепрессивной терапии согласно рекомендациям в соответствии с стандартами первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях (от 5 февраля 2013 г). При назначении антидепрессивной терапии пациент исключался из наблюдательной части исследования. При изучении депрессии у пациентов с мигренью оценивалась доля пациентов-респондеров. Респондерами считались пациенты, у которых уровень депрессии, оцененной по шкале Бека, снизился на 3 более баллов (рекомендации Национального Института Здоровья и Клинического совершенства, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)).

Если у пациента в период наблюдения диагностировалась ЛИГБ, то пациенту предлагалась детоксикация в соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) [Evers S., et al 2011]. В случае проведения детоксикации пациент также выбывал из наблюдательной части исследования.

Психометрическое тестирование

1. Для оценки выраженности депрессии использовалась Шкала депрессии Бека [Beck A. 1987]. Это опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб, каждый из которых состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения значимости симптома для степени тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Суммарный балл может составлять от 0 до 62.

Пациенту давались следующие инструкции: «Вам предлагается опросник с несколькими утверждениями. Пожалуйста, определите в каждой группе одно утверждение, которое в наибольшей соответствует Вашему самочувствию на этой неделе. Если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то отметьте все».

При интерпретации данных считался суммарный балл по всем категориям, а также субшкалы (пункты 1-13 – когнитивно-аффективная субшкала, пункты 14-21 – субшкала соматических проявлений депрессии). Интерпретация была следующей: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 – легкая депрессия, 16-19 – умеренная депрессия, 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 – тяжелая депрессия.

Шкала депрессии Бека давалась всем пациентам наблюдательной части исследования на визите 1 и визите 3. У пациентов с депрессией шкала заполнялась до начала терапии антидепрессантами и после терапии (через 6 месяцев).

2. У пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью использовался Лидский опросник зависимости (LDQ, Leeds Dependence Questionnaire) [Caproni S. et al, 2015]. Это опросник, состоящий из 10 вопросов, позволяющий оценить степень зависимости от различных веществ. Опросник чувствителен для выявления как легкой, так и тяжелой зависимости. Каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Суммарный балл может составлять от 0 до 30.

Пациенту давались следующие инструкции: «Вам предлагается опросник с несколькими утверждениями. Пожалуйста, определите в каждой группе одно утверждение, которое в наибольшей степени соответствует Вашему самочувствию в течение последних двух недель. Если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то отметьте все». Интерпретация опросника: 0 – нет зависимости; от 1 до 10 – легкая зависимость; от 10 до 20 – умеренная зависимость; от 21 до 30 – выраженная зависимость.

3. Интенсивность боли оценивалась по Визуальной аналоговой шкале. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить». Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние (см) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 10. Более высокий балл указывает на большую интенсивность боли. Для телефонного визита пациенту выдавался бланк и инструкции по измерению показателя.

Генетическое тестирование

Для генетического тестирования пациенты сдавали образцы венозной крови (2 мл). Забор проводился в условиях процедурного кабинета ООО «Университетская клиника головной боли». В качестве антикоагулянта использовали 3% ЭДТА в

соотношении 1:10. Образец замораживался и хранился при -20 градусов С. Транспортировка в лабораторию осуществлялась в термобоксах.

Генетическое тестирование проводилось соавторами совместных публикаций д.б.н. Климовым Е.А. и Кондратьевой Н.С. (ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, биологический факультет).

Количество пациентов варьировало при исследовании различных полиморфизмов (Таблица 2).

Таблица 2. Количество пациентов, участвующие в генетическом тестировании на определение различных полиморфизмов, и тип мигрени.

Тестирование	Количество пациентов	Количество наблюдений в контрольной группе	Характеристика пациентов
Ген ангиотензин-превращающего фермента <i>ACE</i> (rs4646994)	146	202	112 пациентов с МБА, 25 пациентов с МА
Гены, кодирующие три формы NO-синтазы: <i>iNOS</i> (rs2779249), <i>eNOS</i> (rs2070744) и <i>nNOS</i> (rs41279104)	146	357	102 с ЭМ, 44 с ХМ
Ген CGRP альфа <i>CALCA</i> (rs1553005)	144	202	102 пациента - с ЭМ, 42 с ХМ
Ген мозгового нейротрофического фактора <i>BDNF</i> (rs2049046, rs6265, rs11030107)	155	203	109 пациентов с ЭМ, 56 с ХМ
Ген <i>MTDH</i> (rs1835740)	143	362	97 пациента - с ЭМ, 46 с ХМ, 26 с МА, 45 с ЛИГБ
Ген белка <i>SNAP25</i> <i>SNAP25</i> (rs11547859)	150	149	107 пациентов с ЭМ, 43 с ХМ
Ген дофамин-бета-гидроксилазы <i>DBH</i> (rs1611115) и Ген рецептора дофамина <i>D2R2</i> (rs6275)	132	348	91 пациент - с ЭМ, 43 с ХМ
Гены холицистокининовой системы <i>CCKAR</i> (rs1799723), <i>CCKAR</i> (rs1800908), <i>CCKAR</i> (rs1800857), <i>CCKBR</i> (rs1805002), <i>CCKBR</i> (rs1805000), <i>CCK</i> (rs11571842)	146	371	102 пациента - с ЭМ, 44 с ХМ
Катехол-О-аминотрансфераза, <i>COMT</i> (rs4680)	146	371	102 пациента - с ЭМ, 44 с ХМ
Гены фолатного цикла <i>MTHFR</i> (rs1801131, rs1801133), <i>MTR</i> (rs1805087), <i>MTRR</i> (rs1801394), <i>MTHFD1</i> (rs2236225), <i>SHMT1</i> (rs1979277), <i>TYMS</i> (repeat)	146	365	102 - с ЭМ (84 –с МБА, 18 – с МА), 44- ХМ

Выделение ДНК проводили согласно инструкциям производителя (ООО «Лаборатория Изоген», набор Magna™ DNAPrep 200). Праймеры в случаях ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР подобраны авторами вручную без использования специализированных программ или взяты из публикаций, в случае ПЦР-РВ – наборы зондов подобраны ООО «ДНК-Синтез» (Москва). Все праймеры и флуоресцентно-меченные зонды были синтезированы в ООО «ДНК-Синтез» (Москва). ПЦР, ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР проводили с использованием коммерческого набора реагентов HSTaq ДНК-полимераза (ЗАО «Евроген», Москва) согласно инструкции. Реакцию ПЦР проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) или амплификаторе для ПЦР-РВ CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей схеме: предварительная денатурация (3 мин., 92°C); 35-40 циклов: денатурация (30 сек., 94°C); отжиг праймеров (30 сек); элонгация (30 сек., 72°C).

При использовании метода ПЦР-ПДРФ рестрикцию продуктов ПЦР проводили с использованием эндонуклеаз производства НПО «СибЭнзим» (Новосибирск). Продукты ПЦР, АС-ПЦР и ПЦР-ПДРФ разделяли в 2.5% агарозном геле.

Статистический анализ полученных данных

Для статистического анализа использовался программный пакет статистического анализа SPSS 10.0. Использовались описательные статистики – анализ частоты и средние значения. Все показатели проверялись на нормальное распределение по критерию Колмагорова-Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. При сравнении процентного соотношения аллелей в группах использовали критерий хи-квадрат. Если нормальное распределение отсутствовала, то использовались непараметрические методы. Статистическая значимость групповых различий для совокупностей оценивали с помощью U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Для выявления связи переменных применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Численные показатели приведены в формате «Среднее±среднеквадратичное отклонение». Для восстановления пропущенных данных был использован метод среднего значения.

Для выявления предикторов эффективности каждого из использованных методов лечения проводился сравнительный анализ подгрупп пациентов (сравнение в независимых выборках). Для анализа ассоциаций аллелей исследуемых замен с мигренью использовался критерий Фишера.

Выявление связанных с мигренью сочетанных генотипов проводили с использованием программы анализа полигенных данных APSampler v3.6. Данная программа разработана для поиска составных генетических биомаркером методом Монте-Карло Марковскими цепями (MCMC). Этот метод позволяет анализировать выборки, не прошедшие тест на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, так как он обладает большей мощностью за счёт применения Байесовской статистики. Использовались пермутационный тест (по Westfall-Young). В случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони [Favorov A.V. et al, 2005]. Значимым результатом, позволяющим считать сочетанный генотип биомаркером заболевания, рассматривался статистический показатель отношения шансов (ОШ) свыше 20, а защитным – при показателе относительного риска ниже 0,02. Поиск генов-кандидатов, осуществлялись с использованием программы PathwayStudio10 (Elsivier). Для определения ассоциации аллелей исследованных замен с мигренью использовали программу WinPepi (PEPI-for-Windows).

Статистический анализ проводился по 86 клинико-anamnestическим и 121 инструментальным показателям, 24 показателям анкетных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Социо-демографическая характеристика популяции исследования. Анализ коморбидных состояний. Результаты лонгитудинального исследования течения мигрени (долгосрочного наблюдения за течением мигрени)

Проведенное нами в течение 5 лет долгосрочное наблюдение за отобранными в исследование пациентами позволило выделить 6 типов течения мигрени в зависимости от ежемесячного количества дней с головной болью:

Первый тип: персистирование ЭМ, когда количество дней с мигренозной головной болью не превышает 8 в месяц. Другого типа головной боли нет;

Второй тип: ремиссия мигрени, при которой количество дней с мигренью снижается до одного в несколько месяцев, либо цефалгия не возникает в течение 3 месяцев и более;

Третий тип: хронизация ЭМ, когда наблюдается увеличение количества дней с мигренью более 8 в месяц, и общего количества дней с головной болью более 15 дней в месяц;

Четвертый тип: регресс ХМ в эпизодическую форму течения в случаях урежения количества дней с мигренью менее 8 дней в месяц, и любой головной боли менее 15 дней в месяц;

Пятый тип: персистирование ХМ в случаях сохранения изначального ежемесячного количества дней с мигренью более 8, и более 15 дней в месяц с головной болью;

Шестой тип: ремитирующее или волнообразное течение ХМ выделялось при многократной смене периодов ХМ и ЭМ.

Клинические характеристики каждой из групп были представлены в таблице 3. Из таблицы 3 видно, исходно признаки легкой депрессии по шкале Бека были выявлены в группах всех хронических форм (персистирующей, «ремитирующий» и с регрессом в эпизодическую) течения мигрени. при этом межгрупповых различий у этих пациентов получено не было.

Из наблюдаемых 544 пациентов с мигренью за период наблюдения депрессия отмечалась у 44.1% пациентов (240 человек). Среди пациентов с ХМ депрессия диагностирована у 71.5% пациентов (у 124 из 170 пациентов), среди пациентов с ЭМ - у 31,5% (у 116 из 368 пациентов). Достоверность различия частоты представленности депрессии в группах ЭМ и ХМ была статистически значимой ($p < 0.0001$).

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов с различными вариантами течения мигрени (n=544).

Симптом		Тип 1, персистирующая ЭМ	Тип 2, ремиссия мигрени	Тип 3, хронизация ЭМ	Тип 4, Регресс ЭМ в эпизодическую	Тип 5, персистирующая ЭМ	Тип 6 ремиттирующая ЭМ
Доля пациентов, %		32%	7%	9%	15%	21%	16%
Возраст на момент начала наблюдения, лет		42.1±7.9	31.4±6.5	39.9±5.3	38.5±7.5	43.7±7.8	42.8±8.0
Количество дней с ГБ в мес	При обращении	4.1±1.6	2.6±1.1	6.3±2.3	27.1±3.0	26.9±2.4	27.4±1.2
	Через 6 мес	2.5±1.2	0.32±0.04	4.3±1.8	16.5±4.2	24.7±3.5	14.3±4.7
	Через 1 год	2.8±1.1	0.25±0.02	12.5±3.9	11.6±3.5	27.2±2.4	20.3±5.8
	Через 2 года	3.2±1.1	0.30±0.03	18.0±5.4	5.4±2.1	26.4±2.7	17.6±5.9
	Через 3 года	2.9±1.2	0.31±0.02	22.1±5.8	3.9±3.3	26.9±2.2	22.4±6.8
	Через 4 года	2.8±1.0	0.24±0.02	23.9±6.0	4.2±2.9	27.5±2.4	12.5±5.1
	Через 5 лет	3.1±1.1	0.22±0.01	24.9±4.7	4.5±2.3	27.3±2.0	19.1±5.6
Кожная аллодиния, % пациентов		7%	0%	46%	38%	52%	87%
ЛИГБ, % пациентов	При обращении	0%	0%	0%	73,3%	85.9%	91,9%
	Через 1 год	0%	0%	12.2%	14,6%	76,3%	85,4%
	Показатель P, динамика по группам через год	0,99	0,99	<0,001	<0,001	0.1	0,2
Депрессия (Шкала Бека), баллы	При обращении	4.1±1.2	4.0±1.2	8.6±2.5	13.1±3.2	14.6±2.0	11.3±2.1
	Через 1 год	3.1±1.1	2.9±0.9	12.3±2.4	4.7±1.9	11.3±2.2	10.5±1.9
	Показатель P, динамика по группам через год	0,7	0,1	<0,001	<0,001	0,06	0,8

Всем пациентам с диагностированной депрессией (240 человек) было назначено лечение антидепрессантами. Из них, 103 пациента (42,9%) получали amitriptilin в суточной дозе 50-75 мг, 44 пациента (18,3%) - СИОЗС пароксетин (20 мг/сут), 42 пациентам (17,5%) был назначен СИОЗСН венлафаксин (75 мг/сут) и 51 пациент (21,3%) принимал атипичный антидепрессант тразодон (150мг/сут).

Все исследованные антидепрессанты, по шкале Бека оказывали достоверно эффективное действие в отношении основных симптомов депрессии (Таблица 4)

Таблица 4. Динамика выраженности депрессии по шкале Бека у пациентов с ЭМ и ХМ, получавшие различные антидепрессанты.

		Эпизодическая мигрень		Хроническая мигрень	
		n	Средний балл по шкале Бека	n	Средний балл по шкале Бека
Амитриптилин	До лечения	47	12,2±1,2	56	16,4±2,0
	После лечения		5,6±0,3		6,6±0,4
	P		0,001		0,001
Пароксетин	До лечения	19	11,9±1,3	25	13,2±1,5
	После лечения		6,6±0,5		8,2±0,9
	P		0,001		0,01
Венлафаксин	До лечения	21	12,5±1,1	21	14,1±1,2
	После лечения		6,0±0,5		7,6±0,7
	P		0,001		0,001
Тразодон	До лечения	23	10,7±0,9	28	15,1±1,8
	После лечения		4,8±0,2		8,3±0,7
	P		0,001		0,001

Тем не менее, несмотря на клинический диагноз мигрени, выраженность депрессии по шкале Бека не была высокой у пациентов нашей группы. Мы предполагаем, что тест Бека не оказался чувствительным для характерных симптомов депрессии при мигрени, таких как, утрата внутренней энергии (анергия), когнитивная дисфункция и нарушения сна. Поэтому мы также использовали показатель доли респондеров для каждого из препаратов. Так, среди пациентов с ЭМ, получавших amitriptilin, доля нереспондеров была 6,4% (3 пациента), с ХМ – 8,9% (5 пациентов). Из пациентов с ЭМ, получавших пароксетин, доля нереспондеров составила 10,5% (2 пациента), с ХМ – 8,9% (4

пациента). Среди пациентов с ЭМ, получавших венлафаксин, респондерами оказались все пациенты, с ХМ нереспондерами были 4,8% (1 пациент). Среди пациентов с ЭМ, получавших тразодон, респондерами оказались все пациенты, среди пациентов с ХМ нереспондерами были 7,1% (2 пациента). Таким образом, amitriptilin и пароксетин не являются оптимальными препаратами для терапии депрессии у больных мигренью, в особенности с хронической.

Проводился анализ эффективности антидепрессантов для терапии эпизодической и хронической мигрени по основному показателю снижения дней с умеренной и интенсивной головной болью (Таблица 4).

Таблица 4. Динамика среднего количества дней с головной болью в группах пациентов с ЭМ и ХМ, получавших терапию amitriptilin, пароксетином, венлафаксином или тразодоном.

		Эпизодическая мигрень		Хроническая мигрень	
		n	Среднее количество дней с головной болью	n	Среднее количество дней с головной болью
Амитриптилин	До лечения	47	12,6±1,6	56	28,9±2,2
	После лечения		6,1±3,4		11,9±6,1
P, критерий Стьюдента для зависимых выборок			0,0001		0,0001
Пароксетин	До лечения	19	12,6±1,9	25	27,2±5,1
	После лечения		11,1±2,3		16,7±8,7
P, критерий Стьюдента для зависимых выборок			0,009		0,0001
Венлафаксин	До лечения	21	13,4±0,8	21	29,5±2,2
	После лечения		7,9±3,3		16,5±7,9
P, критерий Стьюдента для зависимых выборок			0,0001		0,0001
Тразодон	До лечения	23	13,3±0,8	28	29,8±0,9
	После лечения		6,9±2,6		15,3±7,4
P, критерий Стьюдента для зависимых выборок			0,0001		0,0001

Из таблицы 4 видно, что статистически значимая динамика в сторону уменьшения дней с головной болью отмечалась на всех четырех антидепрессантах как в группе хронической мигрени, так и в группе эпизодической мигрени.

Также проводилась оценка динамики количества дней с мигренью у пациентов с ЭМ и ХМ, получавших различные антидепрессанты (таблица 5).

Таблица 5. Динамика среднего количества дней с мигренозной головной болью в группах пациентов с ЭМ и ХМ, получавших терапию amitриптилином, пароксетином, венлафаксином или тразодоном.

		Эпизодическая мигрень		Хроническая мигрень	
		n	Среднее количество дней с головной болью	n	Среднее количество дней с головной болью
Амитриптилин	До лечения	47	9,0±2,7	56	20,5±6,5
	После лечения		5,7±3,1		11,1±4,3
P, критерий Стьюдента для зависимых выборок			0,002		0,0001
Пароксетин	До лечения	19	11,4±2,4	25	13,6±3,7
	После лечения		10,3±2,2		12,4±4,1
P, критерий Вилкоксона			0,03		0,07
Венлафаксин	До лечения	21	11,6±2,6	21	20,0±7,0
	После лечения		7,8±3,4		14,3±7,4
P, критерий Вилкоксона			0,0001		0,0001
Тразодон	До лечения	23	9,6±2,7	28	17,6±9,1
	После лечения		6,3±2,1		14,3±6,8
P, критерий Вилкоксона			0,0001		0,0001

Статистически значимая динамика в сторону уменьшения дней с мигренозной головной болью отмечалась при лечении всеми четырьмя антидепрессантами в группе ЭМ, и на amitриптилине, венлафаксине и тразодоне при ХМ. Анализируя данные динамики количества дней с любой головной болью и количества дней с мигренью можно предположить, что эффективность антидепрессантов прежде всего обусловлена влиянием на немигренозную, «фоновую» головную боль у пациентов с хронической мигренью.

Динамика по показателям дней с мигренью и дней с головной болью была статистически значима, но не значима клинически. Не у всех пациентов было получено целевое снижение дней с ГБ или с мигренью более, чем наполовину. С этой целью проводился анализ доли респондеров среди пациентов с ЭМ и ХМ, получавших каждый из антидепрессантов (таблица 6).

Таблица 6. Доля пациентов-респондеров в группах ЭМ и ХМ, получавших amitriptilin, paroksetin, venlafaksin и trazodon.

Препарат	Эпизодическая мигрень, n=116	Хроническая мигрень, n=124	P, критерий хи-квадрат, (различия между ЭМ и ХМ)
Амитриптилин	44,7%	78,6%	0,0001
Пароксетин	5,3%	48,0%	0,0001
Венлафаксин	38,1%	52,4%	0,008
Тразодон	56,5%	50,0%	0,7

Из таблицы 6 видно, что наибольшим эффектом при эпизодической мигрени обладает trazodon (56,5% респондеров), наименьшим – paroksetin (10,5% респондеров). При ХМ клинически значимый ответ наиболее часто отмечался при приеме amitriptilina (78,6% пациентов-респондентов). Amitriptilin, paroksetin и venlafaksin более эффективны при ХМ, чем при ЭМ.

Важным клиническое значение имело выделение подгруппы пациентов, у которых учащение дней с мигренью по времени совпадало с развитием депрессии. В таблице 7 представлена частота дней с головной болью в месяц до и после терапии антидепрессантами, а также доля респондеров (снижение количества дней с головной болью более, чем на 50%) в группах мигрени, связанной с депрессией и не связанной с депрессией. Необходимо отметить, что у пациентов всей группы и у пациентов с ХМ отмечалась статистически и клинически значимая разница в количестве дней с ГБ в месяц после терапии антидепрессантами.

Таким образом можно говорить об большем эффекте антидепрессантов в отношении снижения частоты дней с головной болью у пациентов, у которых учащение приступов мигрени совпадает с развитием депрессивного эпизода. В особенности эта закономерность касается пациентов с ХМ.

Проведенное лонгитудинальное наблюдательное исследование о свидетельствует о высокой степени коморбидности депрессии и мигрени, а результаты позитивного влияния антидепрессантов как на симптомы депрессии, так и течение мигрени позволяют сделать вывод о ключевом значении этого аффективного расстройства в механизмах хронификации мигрени и большой значимости правильно подобранной антидепрессивной терапии в

профилактическом лечении мигрени. С учетом полученных данных можно сделать вывод о значимой роли серотонинергической, норадренергической и дофаминергической систем в патогенезе хронизации мигрени. Дефицит серотонина, дофамина и норадреналина может приводить к сенситизации сенсорных проводящих путей и формированию хронической боли.

Таблица 7. Частота дней с головной болью в месяц до и после терапии антидепрессантами, а также доля респондеров (снижение количества дней с головной болью более, чем на 50%) в группах мигрени, связанной с депрессией и не связанной с депрессией. (МД+ - пациенты, у которых учащение дней с мигренью совпадает с депрессивным эпизодом, МД- - пациенты, у которых учащение дней с мигренью не совпадает с депрессивным эпизодом, р – критерий Стьюдента для независимых выборок, при сравнении долей – Хи-квадрат)

	Все пациенты с мигренью			Эпизодическая мигрень			Хроническая мигрень		
	МД+	МД-	Р, МД+ vs МД-	МД+	МД-	Р, МД+ vs МД-	МД+	МД-	Р МД+ vs МД-
Количество пациентов	117	123		40	76		77	47	
Количество дней с мигренью в месяц до лечения	23,6±7,6	19,0±8,3	0,0001	13,6±0,9	12,7±1,5	0,01	28,8±2,8	29,2±2,7	0,4
Количество дней с мигренью в месяц после лечения	9,4±4,2	12,4±7,9	0,0001	6,4±3,8	8,5±3,5	0,05	11,0±3,5	18,8±8,8	0,0001
Доля респондеров	71,8%	32,5%	0,0001	57,5%	29,0%	0,04	79,2%	38,0%	0,0001

Гетерогенность мигрени и формирование лекарственно индуцированной головной боли.

Среди 544 пациентов, наблюдаемых с диагнозом мигрень, у 244 (44,9%) пациентов выявлялись признаки ЛИГБ, соответствующей критериями МКГБ III. Их средний возраст был равен $40,6 \pm 13,5$ годам, продолжительность абзуса и мигрени составляла в среднем $9,9 \pm 10,0$ лет и $25,2 \pm 14,3$ лет, соответственно. Анализ анамнестических данных пациентов позволил нам выделить три типа развития ЛИГБ:

Тип 1-«прогредиентный». Выявлен у 112 пациентов (45,9%). Данный тип развития характеризуется прогрессирующим параллельным нарастанием частоты дней с головной болью (прогрессирование мигрени) и прогрессирующим увеличением потребления средств для купирования мигрени.

Тип 2 - «прогрессирование с мигренозными статусами». Обнаружен у 79 пациентов (32,4%). В этой группе прогрессирование тяжести мигрени характеризовалось появлением более интенсивных и затяжных приступов головной боли в сочетании с неоптимальным, неэффективным их купированием и развитием мигренозного статуса, которые требовали повторного приема еще большей дозы обезболивающих, с последующим развитием ЛИГБ.

Тип 3 - «хронический тип». Встречался у 58 пациентов (23,8%) с исходно хроническим типом течения мигрени, развитием уже в дебюте болезни ЛИГБ.

Пациенты, страдающие ХМ и ЛИГБ, ежемесячно для купирования головной боли принимали в среднем $31,6 \pm 23,2$ доз различных препаратов (от 10 до 90 доз в месяц). Результаты анкетирования пациентов по Лидскому опроснику зависимости свидетельствуют, что средний балл в этой группе пациентов составил $13,6 \pm 6,4$ баллов (от 3 до 26 баллов), что соответствует умеренной степени аддикции (зависимости). Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две подгруппы: с ежедневным приемом средств купирования приступа (группа 1, n=25 человек (33,3%), и с наличием так называемых «светлых дней» без приема этих препаратов (группа 2, n =50 человек (66,7%). У пациентов первой группы среди ежедневно возникающих головных болей цефалгия с

признаками мигрени возникала в среднем $18,9 \pm 3,9$ дней в месяц, и они принимали в среднем $59,2 \pm 21,0$ доз препаратов для купирования мигрени (триптаны и/или анальгетики). У пациентов второй подгруппы ежемесячно в среднем регистрировалось $24,6 \pm 5,9$ дней с головной болью, из них $16,6 \pm 4,5$ дней с мигренью, принимали пациенты в среднем $17,8 \pm 4,2$ доз препаратов для купирования мигрени в месяц. У пациентов первой подгруппы средний балл Лидского опросника зависимости составил $17,5 \pm 4,8$ баллов, что соответствует умеренной степени зависимости. Во второй подгруппе средний балл Лидского опросника зависимости был достоверно меньше, чем в первой подгруппе ($p < 0.0001$) и составил $11,7 \pm 6,3$ баллов, что соответствует легкой степени зависимости или ее отсутствию. Таким образом, пациенты с ЛИГБ представляют гетерогенную группу. Около одной трети пациентов (33%) принимают триптаны и/или анальгетики ежедневно, испытывают ежедневную головную боль без светлых промежутков и у них имеются признаки умеренно выраженного аддиктивного поведения. Другие две трети больных (67%) принимают препараты для купирования цефалгии очень часто, но не ежедневно, у них бывают дни без головной боли и признаки аддиктивного поведения отсутствуют, либо выражены очень легко. Таким образом мигрень, в особенности осложненная ЛИГБ – сложное полиэтиологическое заболевание, имеющее ряд общих механизмов как с эмоционально-аффективными нарушениями, так и с лекарственной зависимостью. Общие генетические механизмы могут лежать в основе как мигрени, так и коморбидных состояний. Анализ полиморфизмов генов, играющих роль в развитии депрессии, зависимости, а также других коморбидных мигрени расстройств (артериальная гипертензия) будет проведен в следующих главах.

Анализ наследственности.

Мигренозные головные боли по данным опроса самих пациентов отмечались в семьях 393 человек (72,1%). В таблице 8 представлена частота встречаемости мигренозной головной боли у родственников пациентов наблюдаемой группы. Мы не включили в анализ прочих родственников, поскольку у пациентов было недостаточно информации о их состоянии здоровья. Также мы не включили детей

пациентов, так как они могли еще не достигнуть возраста дебюта мигрени. Наши данные соответствуют результатам, полученным на других выборках [Mulder E.J., 2003, Russell M.V., et al, 1995].

Таблица 8. Частота встречаемости мигренозной головной боли у родственников пациентов наблюдаемой группы (n=544).

Родственник	Мигренозная головная боль имеется (имелась)	Мигренозной головной боли не имеется (не имелась)	Нет информации о родственниках
Мать	72,1% (315 человек)	27,9% (229 человек)	
Отец	21,0% (114 человек)	76,1% (414 человек)	2,9% (16 человек)
Бабушки по материнской линии	35,1% (191 человек)	58,4% (318 человек)	6,4% (35 человек)
Бабушки по отцовской линии	28,7% (156 человек)	60,7% (330 человек)	10,7% (58 человек)
Сибсы	28,3% (154 человека)	69,7% (379 человек)	2,0% (11 человек)

Результаты молекулярно-генетического обследования.

АПФ. При изучении полиморфизма rs4646994 (замещение/делеция, insertion/deletion, I/D) гена *ACE*, кодирующего ангиотензин-превращающий фермент получено, что распространенность DD варианта среди пациентов с мигренью без ауры составила 28%, ID варианта – 46%, II варианта – 26%. Распространенность ID варианта среди пациентов с мигренью с аурой была 6%, ID варианта – 44%, II варианта – 50%. Распространенность DD варианта среди группы контроля составляла 35%, ID варианта – 40%, II варианта – 25%. II вариант статистически значимо встречается чаще у пациентов с мигренью с аурой ($p=0.02$). Таким образом, влияние полиморфизма rs4646994 на развитие мигрени широко варьирует в различных популяциях, в связи с чем он не может быть использован в качестве биомаркера заболевания.

NO-синтаза. Нами изучались гены, кодирующие три формы NO-синтазы: *iNOS* (rs2779249), *eNOS* (rs2070744) и *nNOS* (rs41279104). Представленность полиморфизмов *iNOS* (rs2779249) и *nNOS* (rs41279104) не различалась у пациентов с мигренью и субъектов контрольной группы. GG-генотип *eNOS* (rs2070744) увеличивал риск развития мигрени (χ -квадрат 4,47, $p=0,03$, OR=1,88

(95% CI = 1,09-3,24). В нашем исследовании не было получено ассоциации мигрени с полиморфизмом гена *iNOS*. Исследование полиморфизмов *eNOS* (rs2070744) и *nNOS* (rs41279104) проводились нами впервые. Впервые получена ассоциация мигрени с GG-генотипом *eNOS* (rs2070744).

Микро-РНК. Нами получено, что при мигрени представленность CC генотипа *MIR22* rs6502892 (44%) статистически значимо выше по сравнению с контролем (31%), $p=0,01$. Не было получено никаких ассоциаций полиморфизма *MIR22* rs6502892 с клинической картиной мигрени и представленностью коморбидных расстройств.

CGRP. Кальцитонин-ген родственный пептид альфа (CGRP), играющий ключевую роль в развитии мигрени, кодируется геном *CALCA*, который находится на хромосоме 11p15.2-p15.1. В нашем исследовании полиморфизмов гена *CGRP*, характерных для мигрени, какого-либо подтипа мигрени, либо симптомов мигрени не обнаружено. Мы исследовали полиморфизмы гена *CACNA* и *BDNF* (мозгового нейротрофического фактора, локализованного на хромосоме 11p14.1), так как взаимодействие этих генов может влиять на патогенез мигрени, и они локализованы очень близко друг к другу на хромосоме 11. Носительство А аллели rs2049046 гена *BDNF* и С аллели rs1553005 гена *CALCA* было статистически значимо выше в группе мигрени по сравнению с группой контроля. Доля пациентов с сочетанием этих полиморфизмов в группе пациентов с мигренью составляла 45,8% (66 человек), а в группе контроля – у 25,7% (37 человек), $p=0,012$. Сочетание А аллели rs2049046 гена *BDNF* и С аллели rs1553005 гена *CALCA* ассоциировано с мигренью, по-видимому за счет общих путей патогенеза.

МТДН. Первое геномное исследование мигрени выявило, что Т аллель rs1835740 (NC_000008.11:g.97154685T>C) на хромосоме 8q22.1 увеличивает риск мигрени, в особенности мигрени с аурой [Antilla V. et al. 2018]. Нами впервые установлено, что носительство Т-аллели не характерно для ХГБН, а наибольшая распространённость ТТ генотипа - среди пациентов с кластерной головной болью.

В исследовании не получено значимых различий по представленности генотипов rs1835740 среди пациентов с различными формами мигрени (Таблица 9)

Таблица 9. Представленность генотипов rs1835740 среди пациентов с мигренью, кластерной головной болью, ХГБН.

Генотип	СС	СТ	ТТ
Мигрень, n/%	112/78,3	29/20,3	2/1,4
Кластерная головная боль, n/%	4/44,4	2/22,2	3/33,3*
ХГБН, n/%	20/100**	0/0	0/0

* $p=0,001$, ** $p = 0,01$, p – критерий Фишера

Несмотря на небольшую выборку групп сравнения проведенное исследование позволяет предположить, что носительство малой аллели Т rs1835740 является специфичным для пациентов с мигренью и кластерной головной болью, и не характерно для пациентов с ХГБН.

Онаботулотоксин типа А Мы изучали полиморфизм гена, кодирующего мишень онаботулотоксина А, белок SNAP25. Нами была выбрана наиболее часто встречающаяся замена в гене *SNAP25* - А/Г (rs11547859). Мы не нашли минорный аллель G в наших выборках. Таким образом, данная замена (rs11547859) отсутствует в популяции Москвы и Московской области и не может влиять на эффективность терапии онаботулотоксином А.

Дофаминергическая система играет важнейшее значение в инициации приступа мигрени, а также симптомообразовании. В исследуемой популяции получены следующие показатели аллелей и генотипов (субъекты / контроль) гена *DBH* (кодирующего фермент дофамин-бета-гидроксилазу): С - 0,715 / 0,745, Т - 0,285 / 0,255; СС - 0,514 / 0,582; СТ - 0,402 / 0,326; ТТ - 0,084 / 0,092.

Не было получено значимой разницы в частотах изучаемых аллелей ($\chi^2 = 0,969$, $p = 0,325$) и генотипов ($\chi^2 = 1,710$, $p = 0,191$) между пациентами и контрольной группой. Таким образом, в московской популяции взаимосвязи мигрени и полиморфизма rs1611115 гена *DBH* не получено. Тем не менее, ТТ и СТ генотипы (Т – аллель доминантная) связаны со следующими характеристиками мигрени: злоупотребление анальгетиками (ОШ=2.58, ДИ95%

[1.13-4.94]); наличие ауры (ОШ=2.43, ДИ95% [0.98-6.40]); рвота (ОШ=1.79, ДИ95% [0.99-3.24]); аллодиния (ОШ=2.02, ДИ95% [1.10-3.74]); продрома (ОШ=2.31, ДИ95% [1.15-4.74]); постдрома (ОШ=2.21, ДИ95% [1.02-4.95]).

Таким образом, впервые показана роль полиморфизма в области промотора гена *DBH* (rs1611115, аллель Т) в развитии следующих клинических характеристик мигрени: злоупотребление анальгетиками, аллодиния, продрома, постдрома, рвота, аура. Полученные данные подтверждают участие дофаминергической системы в патогенезе мигрени, особенно в инициации приступа.

Нейротрофический фактор мозга. Мы изучали связи замен в гене BDNF (rs6265, rs11030107, rs2049046) с развитием и симптомобразованием мигрени. Поскольку нарушение регуляции уровня BDNF играет роль в развитии эмоционально-аффективных расстройств [Dwivedi Y. 2009], то мы проводили сравнительный анализ представленности генотипов гена BDNF при эпизодической и хронической мигрени, так как ранее нами было получено, что депрессия – один из основных факторов хронификации мигрени (Таблица 10).

Таблица 10. Особенности течения и представленность симптомов мигрени у носителей различных генотипов.

Симптом	rs2049046			rs6265			rs11030107		
	ТТ	АА+АТ	р	GG	АА+АГ	р	АА	АГ+GG	р
Представленность ХМ	70.3%	38.8%	0.008	36.0%	34.1%	0.9	32.9%	42.9%	0.3
Представленность ЛИГБ	44.4%	31.1%	0.3	36.4%	31.1%	0.6	29.4%	45.3%	0.04
Количество принимаемых в месяц разовых доз анальгетиков	42.6±65.7	31.3±57.9	0.5	31.5±53.7	38.1±70.6	0.6	30.4±55.8	41.0±70.2	0.04
Злоупотребление кодеин-содержащими препаратами	35.7%	34.4%	0.9	34.3%	39.4%	0.6	28.6%	48.2%	0.04
Возраст начала мигрени	17.5±10.2 лет	18.1±8.7 лет	0.8	18.8±9.7 лет	16.6±6.7 лет	0.2	18.2±8.6 лет	17.4±9.7 лет	0.7
Продолжительность заболевания	24.8±12.2 лет	23.4±12.6 лет	0.7	23.3±12.4 лет	23.5±13.2 лет	0.9	24.0±12.3 лет	21.1±12.5 лет	0.3

Положительный наследственный анамнез по мигрени	57.2%	73.4%	0.2	68.0%	75.6%	0.4	73.1%	62.9%	0.3
Наличие ауры	26.7%	17.4%	0.4	17.9%	19.1%	0.9	21.7%	13.5%	0.3
Наличие продромы	13.3%	38.3%	0.05	36.1%	31.6%	0.6	36.8%	35.7%	0.9
Наличие постдромы	14.3%	31.6%	0.1	23.9%	39.5%	0.09	27.8%	37.0%	0.4
Частота приступов в месяц	12.1±8.1	8.1±9.8	0.1	9.3±10.5	7.7±9.1	0.4	8.3±9.6	9.7±10.9	0.5
Продолжительность приступа	19.3±12.8 часов	37.8±27.6 часов	0.02	35.1±28.4 часа	35.6±25.4 часа	0.9	37.9±28.9 часов	29.0±21.3 часа	0.07
Интенсивность боли	8.1±1.3 баллов ВАШ	8.3±1.5 баллов ВАШ	0.5	8.3±1.6 баллов ВАШ	8.4±1.3 баллов ВАШ	0.9	8.3±1.5 баллов ВАШ	8.4±1.6 баллов ВАШ	0.2
Пульсирующий характер боли	78.6%	77.7%	0.9	75.3%	81.0%	0.5	79.0%	77.8%	0.9
Аллодиния во время приступа	38.5%	47.6%	0.5	41.1%	56.1%	0.2	44.7%	50.0%	0.6
Время, за которое боль достигает высокой интенсивности	76.6±58.3 минут	98.3±81.1 минут	0.4	92/5±74.5 минут	103.3±86.8 минут	0.5	99.4±84.6 минут	82.1±48.4 минут	0.2
Возвраты головной боли	20.0%	43.1%	0.2	43.1%	40.0%	0.7	38.3%	45.5%	0.6
Тошнота	100%	89.3%	0.001	90.1%	92.9%	0.6	91.4%	80.1%	0.4
Рвота	26.7%	50.0%	0.09	45.6%	52.4%	0.5	45.7%	50.0%	0.7
Фотофобия	86.7%	85.1%	0.9	86.4%	83.3%	0.7	82.7%	94.4%	0.02
Фонофобия	86.7%	83.9%	0.9	86.4%	81.0%	0.4	82.7%	94.4%	0.02
Осмофобия	42.9%	54.1%	0.4	50.6%	52.4%	0.9	52.5%	54.3%	0.9

P – критерий Хи-квадрат

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТТ-генотип rs2049046 статистически значимо чаще встречается у пациентов с ХМ, при этом в данной группе пациентов происходит трансформация приступов в виде регресса продромы и сокращения продолжительности приступов. Вместе с тем, у пациентов с ТТ-генотипом статистически значимо чаще отмечается тошнота, которая при трансформации мигрени среди сопутствующих симптомов регрессирует в наименьшей степени.

Носители аллели G замены rs1030107 чаще встречаются среди пациентов с мигренью с сочетанием ЛИГБ. Так, у этих пациентов статистически значимо чаще отмечается злоупотребление обезболивающими средствами, в первую очередь кодеин-содержащими, и степень лекарственного абзуса также статистически значимо выше. Кроме этого, пациенты-носители аллели G замены rs11030107 характеризуются более высокой частотой развития фото- и фонофобии во время приступа мигрени. Для генотипов замены rs6265 не обнаружено различий в группах пациентов с исследованными клиническими характеристиками мигрени.

Проведённое исследование показало, что наиболее изученная замена rs6265 гена BDNF не ассоциирована с мигренью и её клиническими характеристиками. Полиморфизм гена BDNF может лежать в основе коморбидности мигрени и эмоционально-аффективных расстройств, в первую очередь депрессии.

Холецистокининовая система в ЦНС модулирует многие системы, включая дофаминовую, ГАМК-ергическую, серотониновую и опиоидную. Нами было получено, что СТ генотип полиморфизма rs1805000 в гене *ССКВВ*, кодирующего холецистокининовые рецепторы типа В статистически значимо ассоциирован с мигренью (34% в группе мигрени vs 10% в группе контроля, $p < 0,0001$).

Катехол-О-метилтрансфераза – фермент, разрушающий катехоламины и регулирующий уровень дофамина и норадреналина. Нами получено, что АА - генотип и носительство А – аллели *СOMT* rs4680 статистически значимо встречался чаще при мигрени (27% и 77% соответственно) по сравнению с контролем (0% и 25% соответственно), $p < 0,0001$ (критерий хи-квадрат)

Фолатный цикл – это цикл ферментативных взаимопревращений производных фолиевой кислоты, затрагивающий базовые пути клеточного метаболизма. Основным результатом фолатного цикла является синтез метионина из гомоцистеина при участии ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы (MTR), метионин-синтаза-редуктазы (MTRR). Полученные нами значимые результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результат анализа ассоциаций комплексных генотипов генов фолатного цикла с мигренью.

Паттерн информативных аллелей	% Мигрень	% Контроль	Fi, p	ОШ	ДИ(95%)	ПТ, p
MTHFR_rs1801131:C; MTR_rs1805087:A; MTHFD1_rs2236225:T	60.6	23.8	6.63e-15	5.19656	3.396-7.951	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; MTHFD1_rs2236225:T	64.0	25.8	7.68e-15	5.11494	3.348-7.813	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; MTR_rs1805087:A; SHMT1_rs1979277:G	67.4	58.3	1.57e-09	3.55038	2.322-5.427	<1/100
MTHFR_rs1801131:A,A; TYMS_repeat:R3	18.8	48.4	1.86e-09	0.24723	0.151-0.403	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; SHMT1_rs1979277:G	69.6	65.5	2.67e-09	3.50028	2.281-5.369	<1/100
MTHFD1_rs2236225:T	88.6	62.8	2.73e-09	4.59930	2.613-8.092	<1/100
MTHFD1_rs2236225:C,C	11.4	37.2	2.73e-09	0.21742	0.123-0.382	<1/100
MTHFR_rs1801131:C; MTR_rs1805087:A	70.9	41.7	4.02e-09	3.39721	2.224-5.187	<1/100
MTHFR_rs1801131:C	73.0	44.7	7.84e-09	3.35249	2.182-5.148	<1/100
MTHFR_rs1801131:A,A	26.9	55.3	7.84e-09	0.29829	0.194-0.458	<1/100

ОШ – отношение шансов; ДИ95% – 95% доверительный интервал, Fi, p – значение p-value для точного теста Фишера, ПТ, p – p-value после пермутационного теста (по Westfall-Young).

Были получены семь комплексных генотипов, связанных с мигренью (отношение шансов, ОШ>1). Аллель С замены rs1801131 в гене *MTHFR* и аллель Т замены rs2236225 в гене *MTHFD1* повышают шанс развития болезни, как самостоятельно: (ОШ=3.35 для *MTHFR* и ОШ= 4.56 для *MTHFD1*), так и в комплексе с аллелями других генов. Только для этих двух генов выявлено наличие ассоциированных паттернов патологических аллелей. Это подтверждает роль ассоциированных с мигренью генотипов генов *MTHFR* и *MTHFD1* в патогенезе заболевания.

Комплексные генотипы, ассоциированные с мигренью

Поскольку однонуклеотидные полиморфизмы не обладают достаточным влиянием на риск развития мигрени, перспективным в изучении биомаркеров

мигрени может быть многолокусный анализ, в частности, анализ частот комплексных генотипов. Мы изучали риск развития мигрени при носительстве комплексных генотипов с фокусом на гены, показавшие значимость в развитии мигрени при однолокусном ассоциативном анализе. Поиск ассоциаций проводили с выбранными генами (22 гена, 31 однонуклеотидных полиморфизма): *MTHFR_rs1801133*; *MTHFR_rs1801131*; *BDNF_rs2049046*; *BDNF_rs6265*; *BDNF_rs11030107*; *DBH_rs1611115*; *DBH_rs141116007*; *DBH_rs2097629*; *DBH_rs6271*; *CALCA_rs1553005*; *MTDH_rs1835740*; *CCKAR_rs1799723*; *CCKAR_rs1800908*; *CCKAR_rs1800857*; *CCKBR_rs1805002*; *CCKBR_rs1805000*; *CCK_rs11571842*; *iNOS2_rs2779249*; *eNOS3_rs2070744*; *nNOS1_rs41279104*; *MTR_rs1805087*; *ACE_rs4646994*; *COMT_rs4680*; *TPH1_rs1800532*; *MAOA_VNT*; *MIR22_rs6502892*; *DRD2_rs6275*; *ANKK1_rs1800497*; *MTRR_rs1801394*; *MTHFD1_rs2236225*; *SHMT1_rs1979277*. Комплексные генотипы, взаимосвязанные с мигренью, представлены в таблице 12.

Таблица 12. Патогенетически значимые комплексные генотипы и отношение шансов развития мигрени, значение p после 1000 пермутаций < 0.01 для всех выявленных комплексных генотипов.

Комплексный генотип	Кодируемые белки	Отношение шансов развития мигрени, ОШ, ДИ 95%
<i>CCKBR_rs1805002</i> :G; <i>COMT_rs4680</i> :G.	Рецептор холецистокинина В Катехол-О-метилтрансфераза	ОШ=62.32836 ДИ(95%)=[8.51341..456.31824]
<i>CCKAR_rs1800857</i> :T; <i>CCKBR_rs1805000</i> :T; <i>MAOA_VNT</i> :350	Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=22.35149 ДИ(95%)=[9.24247..54.05364]
<i>BDNF_rs6265</i> :G; <i>CCKBR_rs1805000</i> :T; <i>MAOA_VNT</i> :350	Нейротрофический фактор мозга Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=22.35149 ДИ(95%)=[9.24247..54.05364]
<i>MTHFR_rs1801133</i> :T; <i>BDNF_rs11030107</i> :T; <i>DBH_rs6271</i> :C; <i>MTRR_rs1801394</i> :A.	Метилен- тетрагидрофолатредуктаза Нейротрофический фактор мозга Дофамин-бета-гидроксилаза Метионин-синтетаза	ОШ=22.00000 ДИ(95%)=[5.11189..94.68130]
<i>COMT_rs4680</i> :G,G <i>MTHFD1_rs2236225</i> :T	Катехол-О-метилтрансфераза Метилентетрагидрофолат дегидрогеназа	ОШ=20.83311 ДИ(95%)=[11.25258..38.57054]

MTHFR_rs1801133:T; BDNF_rs11030107:T; MTR_rs1805087:A; MTRR_rs1801394:A	Метилен-тетрагидрофолатредуктаза Мозговой нейротрофический фактор Метилтрансфераза Метионин-синтетаза	ОШ=20.64615 ДИ(95%)=[4.79711..88.85851]
COMT_rs4680:G ССКАR_rs1800857:T; ССКВR_rs1805000:T;	Катехол-О-метилтрансфераза Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В	ОШ=20.20507 ДИ(95%)=[10.64611..38.34685]
ССКАR_rs1800857:T; ССКВR_rs1805000:T; TPH1_rs1800532:C	Рецептор холецистокинина А Рецептор холецистокинина В Триптофан гидроксилаза 1	ОШ=18.91793 ДИ(95%)=[9.58845..37.32492]

Метод изучения комплексных генотипов показал, что сочетание нескольких полиморфизмов в значительной степени влияют на риск развития мигрени, достигая показателя отношения шансов 62,3. Это гены, кодирующие регулирующие метаболизм моноаминов ферменты, рецепторы холецистокинина, и ферменты, участвующие в фолатном цикле.

Нами выявлены и протективные комплексные генотипы, снижающие шанс клинической манифестации мигрени (Таблица 13) Полученные в данном исследовании протективные генотипы включают полиморфизм гена моноаминооксидазы А *MAOA_VNT:380*. По всей видимости, данный полиморфизм приводит к недостаточной выработке фермента моноаминооксидазы А, и, соответственно, предотвращает разрушение серотонина, норадреналина, дофамина.

Таблица 13. Значимые протективные комплексные генотипы и отношение шансов развития мигрени, значение p после 1000 пермутаций < 0.01 для всех выявленных комплексных генотипов.

Комплексный генотип	Кодируемые белки	Отношение шансов, ОР, ДИ 95%
DBH_rs6271:C; MAOA_VNT:380	Дофамин-бета-гидроксилаза Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01550 ДИ(95%)=[0.00214..0.11246]
nNOS1_rs41279104:C; MAOA_VNT:380	Нейрональная NO-синтаза1 Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01565 ДИ(95%)=[0.00216..0.11353]
MAOA_VNT:380; ANKK1_rs1800497::;	Моноаминоксидаза А Протеинкиназа РКК2	ОШ=0.01599 ДИ(95%)=[0.00220..0.11606]

eNOS3_rs2070744:C; MAOA_VNT:380	Эндотелиальная NO-синтаза Моноаминоксидаза А	ОШ=0.01609 ДИ(95%)=[0.00222..0.11675]
------------------------------------	---	--

Полученные нами данные об ассоциированных с мигренью комплексных генотипах указывают на значимую роль в патогенезе заболевания двух биохимических систем:

- 1) дофаминергической, регулирующей выброс и обратный захват дофамина,
- 2) фолатного цикла, в ходе работы которого гомоцистеин превращается в метионин.

Оценка влияния изученных полиморфизмов на эффективность терапии мигрени.

В соответствии с методикой оценки ответа на терапию мигрени, представленную в работе Kogelman L.J.A. среди пациентов, получавших лечение мигрени 115 были респондерами, 20 – нереспондерами.

Получены статистически значимая большая представленность полиморфизмов *MTDH_rs1835740:CC*, *MTR_rs1805087:GG*, *CCKAR_rs1800857:TT*, *MIR22_rs6502892:CC* у нереспондеров к терапии.

Поскольку комплексные генотипы имеют большее влияние на риск заболевания или симптома, то изучалось их комплексное влияние на чувствительность к терапии мигрени (Таблица 14).

Таблица 14. Значимые комплексные генотипы и отношение шансов развития мигрени, значение p после 100 пермутаций <0.01 для всех выявленных комплексных генотипов.

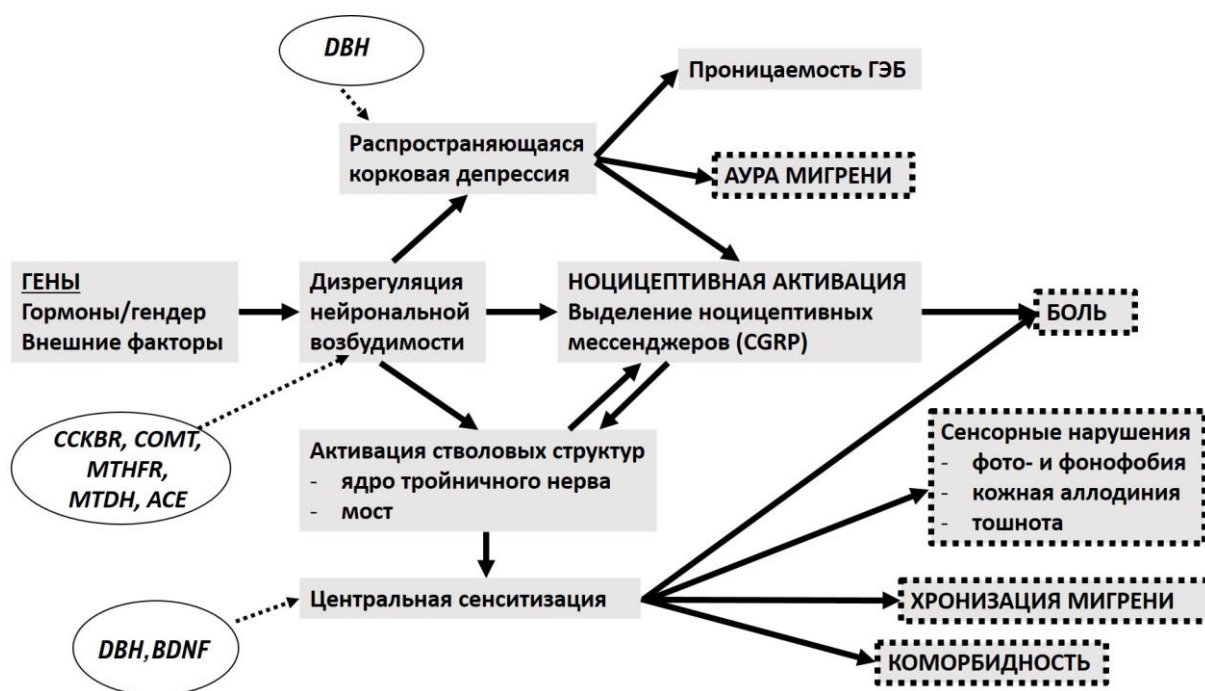
Комплексный генотип	Кодируемые белки	Отношение шансов развития мигрени, ОШ, ДИ 95%
CCKBR_rs1805000:T; eNOS3_rs2070744:T; MAOA_VNT:350	Рецептор холецистокинина В NO-оксидаза 3 Моноаминоксидаза А	ОШ=33.77778 ДИ(95%)=[10.11784..112.76498]
MTDH_rs1835740:C; CCKBR_rs1805000:T; MAOA_VNT:350	Метадгерин Рецептор холецистокинина В Моноаминоксидаза А	ОШ=30.00000 ДИ(95%)=[9.34122..96.34711]

Получено 2 комплексных генотипа, значимо связанных с отсутствием ответа на стандартную терапию мигрени: *CCKBR*_rs1805000:T; *eNOS3*_rs2070744:T; *MAOA_VNT*:350 и *MTDH*_rs1835740:C; *CCKBR*_rs1805000:T; *MAOA_VNT*:350. Поскольку ранее было показано, что новая специфическая терапия мигрени моноклональными антителами к CGRP эффективна у пациентов с отсутствием клинического ответа на стандартное лечение [Ferrari M.D., et al, 2019], эти биомаркеры могут быть использованы для отбора пациентов на анти-CGRP терапию.

Заключение

Клиническая часть работы позволила показать значительную гетерогенность и вариабельность течения мигрени. Клинико-биологическое исследование полиморфизмов генов-кандидатов в российской популяции воспроизвело данные, полученные в других странах. Кроме этого, сопоставление полученных полиморфизмов с симптомами мигрени позволяет четко определить патогенетические механизмы формирования симптомов мигрени (Рисунок 1).

Рисунок 1. Роль изученных полиморфизмов в патогенезе и симптомообразовании мигрени



Так, полиморфизмы генов *COMT*, *MTHFR*, *MTDH*, *ACE* влияют на развитие нейрональной возбудимости, по-видимому, через активацию дофаминергических путей, либо через накопление гомоцистеина, либо через активацию транспорта глутамата. Глутаматергическая система в свою очередь является основным регулятором нейропластичности. Активация NMDA-рецепторов подавляет экспрессию BDNF и снижает способность к нейропластичности. Механизм нейропластичности – основной механизм адаптации при стрессе. В результате каскада генетически детерминированного повышения уровня глутамата и дефицита BDNF в условиях стресса происходит уменьшение способности к формированию нейрональных связей и снижению нейропластичности [Duncan WC Jr et al, 2018]. Клинически это проявляется развитием коморбидной мигрени депрессии.

Дофамин-бета-гидроксилаза — фермент, катализирующий реакцию синтеза норадреналина из дофамина, является связующим звеном двух важнейших частей катехоламиновой системы организма — дофаминергической и норадренергической. Дефицит фермента, связанный с полиморфизмом, приводит к недостаточному образованию норадреналина в ЦНС. Норадренергические нейроны ингибируют проведение болевых импульсов на уровне ствола мозга. Препараты, ингибирующие обратный захват норадреналина (венлафаксин, дулоксетин, amitriptilin) являются препаратами выбора для лечения центральной боли. В нашей работе получено, что полиморфизм гена *DBH* ассоциирован с такими симптомами, как кожная аллодиния и рвота, что является клиническими коррелятами дефицита нисходящих норадренергических антиноцицептивных путей.

Интересен факт ассоциации ауры мигрени с полиморфизм гена *DBH*. В эксперименте с животными было показано, что продолжительная дизрегуляция активности норадренергических нейронов голубоватого пятна повышает риск развития распространяющейся корковой депрессии, клиническим коррелятом которой является аура мигрени [Vila-Pueyo M, et al, 2019].

Мы позволили себе предположить, с чем связана толерантность к терапии у пациентов с полиморфизмами *ССКВВ*_rs1805000:Т; *eNOS3*_rs2070744:Т; *МАОА*_VNT:350; *МТDН*_rs1835740:С; *ССКВВ*_rs1805000:Т; *МАОА*_VNT:350. Патогенез рефрактерной мигрени на сегодняшний день не изучен. Во многом это связано с отсутствием единых критериев рефрактерной мигрени. В нашем исследовании мы считали рефрактерными пациентов, не отвечающих как на терапию приступа (триптаны, препараты эрготамина и комбинированные анальгетики), так и на профилактику (бета-блокаторы (метопролол и пропранолол), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин и венлафаксин), онаботулотоксин А). Все перечисленные препараты имеют разные механизмы действия, поэтому сложно связать отсутствие эффекта с нарушением структуры или функции какого-либо одного рецептора, лиганда или фермента. Холецистокининовая система в ЦНС модулирует многие системы, включая дофаминовую, ГАМК-ергическую, серотониновую и опиоидную. Необходимо отметить, что холецистокинин на уровне парабрахиального ядра активирует CGRP – содержащие нейроны через *ССКВВ*-рецепторы. В норме этот механизм формирует чувство насыщения пищей. При мигрени он обуславливает такие симптомы, как тошнота и анорексия [Campos С.А. et al. 2016]. Активация выделения CGRP может быть одним из механизмов мигрени, устойчивой к терапии (рефрактерной). Это не противоречит факту, что анти-CGRP терапия высоко эффективна при рефрактерной к стандартной терапии мигрени.

Таким образом, проведенный детальный клинико-психологические и генетический анализ позволил выявить роль комплексных полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов в патогенезе, симптомообразовании и клиническом течении мигрени.

ВЫВОДЫ

1. Анализ особенностей клинической симптоматики и генетических полиморфизмов у пациентов с мигренью позволил выявить и описать шесть

различных типов течения мигрени: персистирование эпизодической мигрени, ремиссия мигрени, хронизация эпизодической мигрени, регресс хронической мигрени в эпизодическую; персистирование хронической мигрени; ремитирующая хроническая мигрень;

2. Наличие депрессивной симптоматики в клинической картине больных с мигренью является значимым патогенетическим фактором, влияющим на развитие хронических форм мигрени;

3. Полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE* rs4646994) и NO-синтазы (*eNOS* (rs2070744)), связанные с регуляцией тонуса кровеносных сосудов, увеличивают риск развития мигрени;

4. Выявленные мутации в генах, участвующих в регуляции функций ЦНС - метадогерина (*MTDH* rs1835740), дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH* rs1611115), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* rs2049046), рецептора холецистокинина В (*CCKBR* rs1805000), ферментов фолатного цикла (*MTHFR* rs1801131 и *MTHFD1* rs2236225), ассоциированы с высоким риском возникновения мигрени, снижая адаптивные нейропластические реакции в ЦНС;

5. Наличие сочетанных изменений в генах (*CCKBR*_rs1805002:G (рецептор холецистокинина В) и *COMT*_rs4680:G (катехол-О-метилтрансфераза) могут рассматриваться в качестве биомаркеров, отражающих высокий риск развития мигрени;

6. Одновременное наличие мутаций в генах (*DBH*_rs6271:С (дофамин-бета-гидроксилаза) и *MAOA*_VNT:380 (моноаминоксидаза А) свидетельствует о высокой устойчивости к триггерам мигрени и снижает риск клинической манифестации мигрени;

7. Сочетание полиморфных вариантов генов (*CCKBR*_rs1805000:Т (рецептор холецистокинина В) + *eNOS3*_rs2070744:Т (NO-оксидаза 3) + *MAOA*_VNT:350 (моноаминоксидаза А) и *MTDH*_rs1835740:С (метадогерин) + *CCKBR*_rs1805000:Т (рецептор холецистокинина В) + *MAOA*_VNT:350 (моноаминоксидаза А) является патогенетической основой отсутствия ответа на стандартную терапию мигрени.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Наумова Е.А., Кокаева З.Г., Рудько О.И., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Кукушкин М.Л. Генетические предикторы терапевтического ответа при мигрени. Российский журнал боли, 2020, т. 18, № 4, с. 19-23.**
2. **Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Наумова Е.А., Кокаева З.Г., Зайцева А.И., Кондратьева Н.С., Анучина А.А., Рудько О.И., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Кукушкин М.Л. Сочетанные генотипы генов, кодирующих белки холецистокининергической системы и ферменты фолатного цикла в значительной степени связаны с мигренью. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020 Том 64, с5-15.**
3. Azimova J., Ashikhmin Y., Kukushkin M. Amelin A., Klimov E., Skorobogatykh K. Anti-CGRP monoclonal antibodies: a breakthrough in the treatment of migraine. J Neurol Stroke. 2019; v.9(5):262–267.
4. Klimov E., Skorobogatykh K., Rudko O, Naumova E, Kondratieva N, Azimova J, Sergeev A, Kokaeva Z, Tabeeva G. The Influence Of Dopamine Beta-Hydroxylase Gene Polymorphism C.-979T>C (rs1611115) On The Clinical Manifestations Of Migraine. Journal of Neurology & Stroke, 2018, v.8, № 1.
5. Klimov E., Skorobogatykh K., Rudko O, Naumova E, Tretiakov A., Sobolev V., Kondratieva N, Azimova J, Sergeev A, Kokaeva Z, Tabeeva G. Familial hemiplegic migraine type I: the molecular signaling pathway. Journal of Neurology & Stroke, 2017, v.7, № 5, с. 1-3
6. **Азимова Ю.Э., Кукушкин М.Л., Амелин А.В. Чрезкожная электростимуляция I ветви тройничного нерва в лечении мигрени: обзор литературы и опыт применения. Нервные болезни. 2019, №3, с22-26.**
7. Azimova J., Skorobogatykh K., Amelin A. Symptoms of dependence in medication overuse headache: daily consumption versus days without consumption. The Journal of Headache and Pain 2018, v.19(Suppl 1):80.

8. Кондратьева Н.С., Анучина А.А., Кокаева З.Г., Наумова Е.А., Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени. Медицинская генетика. 2016. Т. 15. № 1 (163). С. 3-13.
9. Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Ищенко К.А., Климов Е.А. Мигрень и цереброваскулярная патология: обзор литературы и опыт использования кандесартана для профилактики мигрени у пациентов с артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 9. С. 55-58.
10. Азимова Ю.Э. Триптаны: эра специфического лечения мигрени. Нервные болезни. 2017. № 1. С. 10-14.
11. Kondratieva N., Naumova E., Kokaeva Z., Anuchina A., Rudko O., Klimov E., Azimova J., Skorobogatykh K., Sergeev A., Tabeeva G. Biomarkers of migraine: part 1 – genetic markers. Journal of the Neurological Sciences. 2016. v. 369. С. 63-76.
12. Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Климов Е.А. Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 35-40.
13. Азимова Ю.Э., Рачин А.П. Мигрень, кофеин, эрготамина: классическое трио. Поликлиника. 2016. № 1-1. С. 28-30.
14. Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Ищенко К.А., Данилов А.Б. Инновационные методы лечения мигрени. РМЖ. 2015. Т. 23. № 30. С. 27-30.
15. Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. Topiramate in the treatment of chronic migraine. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2014. v.44. № 3. С. 310-314.
16. Азимова Ю.Э. Мигрень: современный взгляд на классификацию, патофизиологию и специфическую терапию. Медицинский совет. 2014. № 5. С. 27-29.
17. Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Кокаева З.Г., Табеева Г.Р. Генетические основы гемиплегической мигрени. Медицинская генетика. 2013. Т. 12. № 4 (130). С. 3-7.

18. Азимова Ю.Э. Хроническая мигрень: новые перспективы диагностики и лечения. Фарматека. 2013. № 13 (266). С. 75-80.
19. Магомедова А.Н., Азимова Ю.Э. Депрессивные расстройства в практике психиатра и невролога. Фарматека. 2013. № 19 (272). С. 10-15.
20. Азимова Ю.Э. Стратегия и тактика лечения головной боли. Фарматека. 2013. № 7. С. 36.
21. Азимова Ю.Э., Магомедова А.Н. Головная боль и психические расстройства: взгляд невролога и психиатра. Фарматека. 2013. № S3. С. 39-44.
22. Kondratieva N.S., Kokaeva Z.G., Klimov E.A., Azimova J.E., Sergeev A.V., Skorobogatykh K.V., Fokina N.M., Tabeeva G.R., Korobeynikova L.A., Shaikhaev G.O. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine. BMC Neurology. 2013. v. 13. p. 103.
23. Коробейников Л.А., Рудько О.И., Азимова Ю.Э. Генетические основы предрасположенности к паническому расстройству. Успехи современной биологии. 2012. Т. 123. № 1. С. 21.
24. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Топирамат в лечении хронической мигрени. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 31-35.
25. Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Науменко А.А., Парфенов В.А., Азимова Ю.Э. Мигрень в период транзиторной ишемической атаки. Неврологический журнал. 2012. Т. 17. № 6. С. 28-31.
26. Азимова Ю.Э. Рефрактерная мигрень. Фарматека. 2012. № 14 (247). С. 50-53.
27. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Головная боль, связанная с избыточным приемом лекарственных средств (абузусная головная боль). Фарматека. 2012. № 6 (239). С. 10-15.
28. Коробейникова Л.А., Азимова Ю.Э., Фокина Н.М., Рудько О.И., Климов Е.А. Частоты аллелей генов ССК, ССК1R и ССК2R у жителей

Москвы, страдающих паническими расстройствами. Медицинская генетика. 2011. Т. 10. № 3 (105). С. 37-42.

29. Ashina M., Goadsby P.J., Lipton R.B., Azimova J., Winner P., Schaeffler B., Biondi D., Bhattacharya S, Smith J, Cady R. Eptinezumab for Prevention of Chronic Migraine: Results of 2 Intravenous Infusions in the Phase 3 PROMISE-2 (PRevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy–2) Trial. *Headache*. 2018, V.58(8), p.1287-1337.

30. Azimova J., Skorobogatykh K., Sergeev A., Naumova E., Klimov E. Migraine and depression: a comparative assessment of the efficacy and safety of antidepressants in patients with migraine *J Neurol Stroke*. 2018; v.8(4): p208–212.

31. Schramm S., Uluduz D., Siva A., Uygunoglu U., Gouveia R.G., Jensen R., Gvantsa G., Mania M., Braschinsky M., Filatova E., Latysheva N., Osipova V., Skorobogatykh K., Azimova J., Straube A., Eren O.E., Martelletti P., De Angelis V., Negro A., Linde M. et al. Headache service quality: evaluation of quality indicators in 14 specialist-care centres. *The Journal of Headache and Pain*. 2016. v. 17. № 1. p. 111.

32. Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э. Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):42–47

33. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Скоробогатых К.В., Климов Е.А., Ищенко К.А. Хроническая головная боль напряжения: стратегия диагностики, поиск терапии. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 2: 15-20.

34. Azimova J., Skorobogatykh K., Ishchenko K., Klimov E. Migraine, arterial hypertension and cerebrovascular disorders. A literature review and outcomes of candesartan (Ordiss) therapy in the prevention of migraine in patients with hypertension. *J Neurol Stroke*. 2018; v.8(4): p240–243.

35. Klimov E., Skorobogatykh K., Rudko O, Naumova E, Soboleva A., Kondratieva N, Azimova J, Sergeev A, Kokaeva Z, Tabeeva G. Genetics of migraine - is there any progress?. *Journal of Neurology & Stroke*, 2017, v.7, № 4, p. 1-9
36. Klimov E., Skorobogatykh K., Rudko O, Naumova E, Soboleva A., Kondratieva N, Azimova J, Sergeev A, Kokaeva Z, Tabeeva G. The Role of BDNF Gene Polymorphism in Formation of Clinical Characteristics of Migraine. *Journal of Neurology & Stroke*, 2014, v 4, № 2, p. 1-7
37. Klimov E., Kondratieva N., Skorobogatykh K., Azimova J., Sergeev A., Kokaeva Z., Naumova E., Rachin A., Tabeeva G. The polymorphism of regulatory region of NOS3 gene (rs2070744, genotype CC) protect patients from chronic migraine. *British journal of medicine and medical research*, 2016, v 16, № 10, p. 1-7.
38. Azimova J., Kondratieva N., Sergeev A., Skorobogatykh K., Kochetkova T., Kokaeva Z., Rachin A., Tabeeva G., Klimov E. The Role of Polymorphism of Regulatory Region of MTDH Gene (rs1835740) in Migraine and Other Forms of Primary Headaches. 2015. *Neurology & Stroke*, v 3, № 4, p.22-27.
39. Skorobogatykh K., Azimova J., Sergeev A., Klimov E., Tabeeva G., Fokina N., Korobeynikova L., Kokaeva Z. Clinical characteristics of migraine patients with dopaminergic gene polymorphisms RS1611115. 2014. *Journal of Headache and Pain*, v. 15, № Suppl.1, p. B35
40. Sergeev A., Azimova J., Klimov E., Skorobogatykh K., Kokaeva Z., Kondratieva N., Kochetkova T., Tabeeva G. Positive association between -1021C/T polymorphism of dopamine-b-hydroxylase gene and level substance dependence in medication-overuse headache. *Journal of Headache and Pain*, 2014, v 15, № Suppl.1, c. B33
41. Kondratyeva N., Azimova J.E., Klimov E., Sergeev A., Fokina N., Kokaeva Z., Rudko O., Tabeeva G. Association of cholecystokinin receptor 1 gene polymorphism and migraine. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, v 333, № Suppl.1. e481-e481
- 42. Sergeev A., Azimova J., Klimov E., Tabeeva G. The effect of MTHFR C677T polymorphisms at visual evoked potentials in migraine without aura. *Cephalalgia*, v 31, № 1, p. 21-22**

43. Sergeev A., Azimova J., Skorobogatykh K., Klimov E., Kondratieva N., Kokaeva Z., Tabeeva G. Association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene (insertion/deletion) polymorphism (rs4646994) with migraine. 2015. Abstracts for IHC2015, Cephalalgia, v. 35, p. 268-268
44. Kondratieva N.S., Azimova J.E., Sergeev A., Skorobogatykh K., Fokina N.M., Kokaeva Z.G., Tabeeva G.R., Klimov E.A. Association of polymorphisms of genes of NO synthases and migraine in Moscow, 2015, Abstracts for IHC2015, Cephalalgia, v. 35, p. 266-266
45. Skorobogatykh K., Kondratieva N.S., Azimova J., Sergeev A., Fokina N.M., Kokaeva Z.G., Tabeeva G.R., Klimov E.A. Investigation of BDNF and CGRP gene variants in migraine. Abstracts for IHC2015, v 35, p. 267-268
46. **Azimova J., Sergeev A., Fokina N., Tabeeva G., Kokaeva Z., Kondratyeva N., Kochetkova T., Klimov E. The rs1835740 variant on 8q22.1 in episodic and chronic migraine. 2014, European Journal of Neurology, v 21, p. 414-414.**
47. **Azimova J., Tabeeva G., Klimov E., Rudko O. The MTHFR C677T polymorphism is associated with migraine in the Russian population. European Journal of Neurology, 2010, v. 17, p. 244-244.**
48. Азимова Ю.Э., Кондратьева Н.С., Климов Е.А., Кукушкин М.Л. Генетика мигрени: ассоциативные исследования. Патогенез, 2019, т 16, № 3, с. 154-156
49. **Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Климов Е.А. Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии. 2016. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, том 116, № 11, с. 35-40.**
50. **Кондратьева Н.С., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Кокаева З.Г., Табеева Г.Р., Климов Е.А. NO-синтазы и мигрень: роль полиморфных вариантов генов в патогенезе заболевания. 2015, Медицинская генетика, том 14, № 3, с. 18-18.**
51. **Климов Е.А., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Азимова Ю.Э., Соболев В.В., Кондратьева Н.С., Афончикова Е.В., Наумова Е.А., Кокаева З.Г., Рудько О.И. Ген-симптом – новый подход в ассоциативных исследованиях**

многофакторных заболеваний на примере мигрени. 2015, Медицинская генетика, том 14, № 3, с. 13-14.

52. Анучина А.А., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Фокина Н.М., Кокаева З.Г., Кондратьева Н.С., Афончикова Е.В., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Полиморфизм гена DBH-AS1 в патогенезе мигрени и панических расстройств. 2015 Медицинская генетика, том 14, № 2, с. 9-10.

53. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени. 2008. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, том 2, № 1, с. 41-46