

На правах рукописи



Найдёнова Ирина Леонидовна

Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Данилов Алексей Борисович

Официальные оппоненты:

Карпова Мария Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней, заведующий кафедрой

Екушева Евгения Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра нервных болезней и нейрореабилитации, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «27» мая 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

 **Толмачева Виолетта Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мигрень (М) является распространенным заболеванием среди трудоспособного населения России и других экономически развитых стран [P. Ryvlin, K. Skorobogatykh, A. Negro et al., 2021]. М – это инвалидизирующее заболевание, более одного миллиарда человек страдают во всем мире [P. Ryvlin, 2021, T.J.Steiner, L.J. Stovner, 2020]. Распространенность М в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева и др., 2020]. В России одна пятая взрослого населения страдает М. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст 35–39 лет (чаще встречается у женщин). Согласно исследованию Глобального бремени болезней (ГББ) в 2018 г., М признана одной из ведущих причин инвалидности среди людей в возрасте до 50 лет [Lancet Neurol., 2018].

М ухудшает здоровье и качество жизни многих людей, оказывает негативное влияние на их семью, работу, взаимоотношение с коллегами и общественную жизнь. Несмотря на эти факты, во всем мире сообщается о недостаточной осведомленности и серьезности данного заболевания как в профессиональном, так и в политическом сообществах, недостаточно выделяется ресурсов на лечение М [А.К. Eigenbrodt, Н. Ashina, S. Khan et al., 2021].

Лечение М представляет собой серьезную проблему. Разработаны научно-обоснованные национальные и международные руководства, а также международные рекомендации основанные на крупных рандомизированных клинических испытаниях с высоким уровнем доказательности, тем не менее, М часто не диагностируется и ведение пациентов с М часто остается неоптимальной, эффективность терапии остается относительно невысокой [Т.Т. Takahashi, R. Ornello, G. Quatrosi et al., 2021], особенно для пациентов с хронической М (ХМ) [Steiner, T.J.,2021].

Терапия М включает назначение лекарств для купирования острого приступа и для профилактики возникновения приступов, а также ряд немедикаментозных методов. Однако, имеющиеся современные алгоритмы лечения и комплексные диагностические критерии не всегда применяются правильно, и даже адекватно подобранная терапия зачастую не приводит к улучшению течения М [А.Olesen., 2022]. В Европе, профилактические препараты от М используют только 2–14% лиц, отвечающих критериям, и, это тревожный результат, требующий глобальных действий. Необходим комплексный подход к лечению М, основанный на доказательной медицине [М. Ashina, D.C. Buse, Н. Ashina et al., 2021]. Во многом течение М, и, соответственно ее терапия, зависит от наличия коморбидной патологии, определяется образом жизни и индивидуальными предпочтениями и привычками человека.

В частности, имеются свидетельства высокой коморбидности М с инфекционно-воспалительными процессами в носоглотке и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [M.E. Mehle, 2005, Ma Q., 2019, Lauro M. Di, 2023, Kitamoto S., 2020], тем не менее, анализ характеристик микробиоты в этих биотопах у пациентов с М не проводился, их патогенетические механизмы взаимодействия не изучены, что открывает для исследователей новое перспективное научное и практическое направление.

Другим аспектом взаимосвязи с М, ЖКТ и иммунно-воспалительных реакций, является пищевая аллергия (ПА). Известно, что ПА может быть провоцирующим фактором развития головной боли [Mitchell N., 2011], в связи с чем разрабатываются различные элиминационные диеты (ЭД), в частности на основе иммуноглобулина IgG4. Эффективность этих диет при М продемонстрирована в ряде работ, включая двойные слепые плацебо контролируемые исследования [Aydinlar E.I., 2013, Xie Y., 2019], однако до сих пор не был выработан персонализированный комплексный подход к разработке и внедрению такой диеты, с учетом имеющихся аллергических реакций на продукты и выявленного дисбиоза, заменой продуктов питания на дозволенные без последствий дефицитарных состояний, негативного стресса и индивидуальных пищевых предпочтений пациента.

На сегодня комплексный подход к лечению М разработан недостаточно, мало внимания уделяется коморбидной патологии, коррекцию которой необходимо включать в схему лечения. Особое внимание следует уделить изучению проблем ЖКТ и иммунной системы. Для успешной терапии М необходимо не только назначение специфических лекарственных препаратов, нацеленных на купирование боли и профилактику приступов, но и комплекс мер, направленных на терапию и профилактику коморбидных заболеваний и патологических состояний. Этот подход непременно должен включать изменение образа жизни и внедрение здоровых привычек, в частности правильно подобранное питание и восстановление нормальной микрофлоры, которые нормализуют работу желудочно-кишечной, иммунной и других систем организма.

Степень разработанности темы исследования

В исследовании Mitchell N с коллегами рассматривалась эффективность применения ЭД на основе иммуноглобулина IgG4 (иммуноферментный тест ELISA) и выявлено снижение количество приступов М, улучшение показателей по MIDAS. В работе Arroyave Hernández CM с соавторами также методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись сывороточные антитела к специфическим 108 пищевым аллергенам у пациентов с М и контрольной группы: выявлены значимые различия в количестве положительных результатов на пищевые аллергены IgG и показана эффективность ЭД при М без необходимости применения лекарств. В работе

Aydinlar EI с соавт. у пациентов с М и сопутствующим синдромом раздраженного кишечника (СРК) изучалось применение ЭД на основе иммуноглобулина IgG4 с помощью двойного слепого рандомизированного контролируемого перекрестного исследования и показана эффективность ЭД в отношении обоих расстройств. В исследовании Xie Y с соавт. проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное клиническое исследование эффективности комплексной терапии пробиотиками и ЭД на основе ИФА IgG4 (изучались три группы терапии: ЭД, пробиотики, ЭД + пробиотики) с использованием анкеты головной боли, MIDAS, шкалы тяжести СРК; в результате наибольшая эффективность была определена у испытуемых, получавших ЭД в сочетании с пробиотиками и эффект наступал быстрее, раньше сократилось использование безрецептурных анальгетиков и улучшение работы кишечника было более выраженным.

Все вышеперечисленные работы имеют ряд недостатков:

1. Продукты исключали из рациона полностью, без возможности замены, что может приводить к возникновению хронического стресса, нарушению уровня микроэлементов и минералов, снижению веса, и, как следствие у пациентов с эпизодической М (ЭМ) развивается депрессия и тревога, что может привести к усилению и учащению приступов М.
2. Авторы не ставили перед собой задачи изучить дисбиоз ЖКТ и верхних дыхательных путей (ВПД), провести его коррекцию и оценить его взаимосвязь с ПА.
3. Не проводился индивидуальный подбор диеты с учетом степени выраженности титров IgG4, продукты аллергены исключались полностью.
4. Не были даны рекомендации по частичному исключению и/или замене продукта, кратности приёма продуктов в течение дня, недели, месяца.
5. Не указана возможность и не разработаны рекомендации по возобновлению употребления исключенных продуктов (например, злаковых, поскольку их полное исключение из рациона может привести к дефициту витаминов группы В).

Таким образом, до настоящего времени в полной мере не изучены особенности ПА у пациентов с М, а также отсутствуют данные о взаимосвязи микробиоты ротоглотки и ПА у пациентов с М, что определяет цель настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: комплексная оценка состояния биотопов микробиоты ротоглотки и пищевой аллергии у пациентов с М и их влияния на течение М.

Задачи исследования:

1. оценить у лиц с М наличие коморбидных заболеваний ЖКТ и верхних дыхательных путей (ВДП);
2. провести у лиц с М анализ микробиома ротоглотки (слюны и мазка задней стенки ротоглотки) методом хроматомасс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ);
3. определить у лиц с М наличие пищевой аллергии замедленного типа IgG4 и оценить влияние на течение М;
4. оценить у лиц с М взаимосвязь коморбидных заболеваний ЖКТ и ВДП и нарушений микробиома ротоглотки, а также нарушений микробиома и пищевой аллергии замедленного типа IgG4 с клиническими проявлениями М;
5. провести у лиц с М коррекцию пищевой аллергии замедленного типа и микробиоты ротоглотки и оценить влияние данной терапии на показатели головной боли.

Научная новизна

1. Впервые у пациентов с ЭМ и ХМ проведена оценка количественного состава микробиоты слюны и ротоглотки по сравнению с нормой с использованием современного метода диагностики - МСММ;
2. Впервые у пациентов с М проведен сравнительный анализ биотопов слюны и задней стенки ротоглотки для определения наиболее информативной среды как биомаркера;
3. Впервые в России у пациентов с М оценена взаимосвязь микробиома ЖКТ с пищевой аллергией замедленного типа IgG4;
4. Впервые в мире и в России осуществлен комплексный персонализированный подход к терапии М, включающий коррекцию дисбиоза ЖКТ и ВДП посредством санации рото- и носоглотки, применением пробиотиков и подбором индивидуальной диеты с учетом выраженности повышения IgG4.

Теоретическая и практическая значимость работы

В нашей работе продемонстрирована высокая коморбидность М с хроническими заболеваниями ЖКТ и ВДП. Практически у всех наших пациентов имелись данные заболевания, и надо отметить, что диагноз хронических заболеваний ВДП у половины пациентов был определен впервые непосредственно во время нашего исследования. Эти результаты имеют как теоретическую значимость, поскольку указывают на вероятную патогенетическую взаимосвязь М и хронических воспалительных заболеваний ЖКТ и ВДП, и практическую значимость, т.к. свидетельствуют о необходимости поиска у пациентов с М коморбидных заболеваний ВДП и недооценке их влияния.

У пациентов с М впервые проведена качественная и количественная оценка микробиоты ЖКТ и ВДП (слюны и ротоглотки) методом МСММ и показаны отклонения в микробном составе биоптатов от нормы, характерные для хронических заболеваний ЖКТ и ВДП. Кроме того, впервые у пациентов с М проведена сравнительная оценка микробиоты мазка из ротоглотки и слюны для определения более информативного биотопа - мазка из ротоглотки, что важно в практическом плане, для рекомендации дополнительного метода обследования пациентов с М.

В нашей работе получено новое подтверждение полимикробности инфекционных процессов в ротоглотке (бактериальные и вирусные микст-инфекции) при М, соответствующее высокой коморбидности хронических заболеваний ЖКТ и ВДП у пациентов с М. Мы считаем, что такие сочетания могут влиять на тяжесть течения М. Выявленные нами ассоциация патогенных микроорганизмов (*вирусы герпеса, кокки и пр.*) при наличии дисбактериоза в горле (снижение содержания нормальной микрофлоры, свойственной ротоглотке и появление кишечной микрофлоры, в норме ей не свойственной) могут являться фактором опосредованно влияющим на прогрессирование М и ее хронизацию. Предполагаемый механизм связи между М и хронической инфекцией включает индуцированные иммунные, воспалительные и сосудистые реакции с высвобождением иммунных клеток, воспалительных и вазоактивных веществ в слизистую ЖКТ, что в итоге ведет к гиперчувствительности ряда структур ЦНС, регулирующих возникновение боли.

В нашей работе впервые показана взаимосвязь нарушений аутоиммунных реакций ПА и дисбиоза с симптомами ХМ, что вносит свой вклад в понимание патогенетических механизмов взаимодействия по оси кишечник-мозг у пациентов с М. Нами показано, что у всех лиц с М имеется ПА на один и более, часто употребляемых продуктов. В частности получено, что повышение концентрации IgG4 к аллергенам пшеницы с одной стороны связано с усилением интенсивности ХМ, с другой - с перераспределением в составе микробиома в пользу ряда вирусов (*гр. герпеса и Эпштейна-Барр*) и *грибов*, снижения представленности ряда бактерий и полезного микробного метаболита. Эти ассоциации имеют несколько механизмов, связанных с осью кишечник-мозг, в том числе влияние хронического воспаления и модуляции кишечной иммунной среды микробиотой. Выявленное нами повышение специфических IgG4 на пищевые аллергены у большинства пациентов с М и связь с дисбактериозом полости рта у пациентов с наиболее тяжелой, ХМ демонстрирует роль ПА замедленного типа как фактора, влияющего на течение М.

Мы показали, что исследование ПА по замедленному типу (специфических антител класса IgG4) с помощью современного метода лабораторной диагностики ПА, иммуноферментного анализа (ИФА) является полезным инструментом для подбора индивидуальных протоколов питания при М, что имеет несомненную практическую значимость. На основе этого метода нами

разработан новый персонализированный диетический подход с учетом полученных титров IgG4 не только с элиминацией, но и заменой продуктов на разрешенный, который позволяет лицам с М улучшить симптомы М, наладить работу ЖКТ, избежать потери витаминов и минералов, а также негативного стресса от изменения рациона питания. Данный диетический подход сочетался в нашей работе с применением пробиотиков и санацией ротоглотки. Добавление такой комплексной терапии к базовому медикаментозному лечению дало успешные результаты, которые также указывают на роль ЖКТ дисфункции и ПА замедленного типа в патогенезе М.

Полученные нами результаты имеют как теоретическую, так и практическую значимость, поскольку вносят свой вклад в понимание патогенетических механизмов развития М и дают возможность разработки нового подхода к терапии головной боли, основанного на совместном назначении ЭД, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ в целом, а также местных антисептиков.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное одноцентровое, открытое (не контролируемое) исследование. Объектом исследования являлись 70 пациентов с М и 15 контрольных испытуемых. Всем лицам с М до и после терапии проводились: клинические и психометрические методы, микробиологическое исследование мазков задней стенки ротоглотки и слюны; и однократно, до подбора терапии, ИФА с определением в сыворотке крови содержания специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам (оценка пищевой непереносимости или ПА замедленного типа). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных процедур и дополнительных пакетов среды программирования R (2021) при помощи параметрических и непараметрических методов анализа в зависимости от типа распределения, также был выполнен корреляционный анализ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна и плана научной работы, отборе пациентов, проведении клинического обследования, сборе результатов исследования; постановке задач для статистической обработки результатов исследования; анализе и обобщении полученных результатов.

Соискатель разработал и заполнил базу данных исследования, провел статистический анализ и описание результатов клинических и инструментальных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту. Таким образом, соискатель принимал

непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У большинства пациентов с М имеются коморбидные заболевания ЖКТ и ВДП, соответствующие найденным отклонениям микробиоты ротоглотки;
2. У большинства пациентов с М выявляется дисбиоз микробиома ротоглотки в сравнение с нормой;
3. У большинства пациентов с М определяется ПА замедленного типа IgG4 на ряд пищевых продуктов;
4. Имеется взаимосвязь ПА замедленного типа IgG4 с нарушениями микробиома пациентов с М и с интенсивностью головной боли у пациентов с ХМ;
5. Индивидуально подобранная комплексная терапия, включающая ЭД и нормализацию микробиома ротоглотки положительно влияет на течение М, желудочно-кишечную дисфункцию и качество жизни лиц с М.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает: изучение параметров головной боли у пациентов с М, коморбидных заболеваний ВДП и ЖКТ, анализ микробиома ротоглотки и ПА замедленного типа (специфических IgG4 на часто употребляемые продукты); а также разработка индивидуально подобранной комплексной терапии, включающей ЭД и нормализацию микробиома ЖКТ и ВДП и оценка ее влияния на показатели М; что соответствует п.15 паспорта специальности 3.1.24. Неврология и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности и обоснованности результатов настоящего исследования определяется применением адекватных научных методов исследования; использованием и анализом широкого спектра научной литературы и достаточного клинического материала с применением современных методов обследования и лечения пациентов с М и коморбидной патологии ЖКТ и ВДП; значительным объемом эмпирической информации; обоснованностью и логичностью выводов, основанных на результатах исследования; а также применением высокоточной статистической обработки результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Экология мозга: искусство взаимодействия с окружающей средой» (Москва, 21 мая 2017 г.), XV Междисциплинарная ежегодная междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 2 марта 2019 г.), XVI Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» (Москва, 29 февраля 2020 г.), V Московская Междисциплинарная Осенняя школа «Управление болью: Методы диагностики и лечения (Москва, 16 ноября 2020 г.), VIII Конгресс «Manage Pain» (Москва, 10 ноября 2021 г.), XVII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 20 февраля 2021 г.), XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 12 февраля 2022 г.), конференция «Полетаевские чтения» (Москва, 6 апреля, 2022 г.), конференция «Нейробиомедицина» (Москва, 25 декабря, 2022 г.), XIV Конгресс «Manage Pain» (Москва, 6 ноября 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 01 декабря 2025 года на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва (протокол №12 от 01 декабря 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации в журналах, включенных в международные базы Scopus, PubMed – 3;

1 иная публикация по результатам исследования,

1 патент,

3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста (основной текст – 110 страниц) и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа содержит 9 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы содержит 217 источников: 16 источников отечественной литературы и 201 – зарубежной.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты используются при обследовании и лечении пациентов с М в КДЦ на Красной Пресне, 16 (АО МЕДСИ-2), г. Москва.

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий на курсах повышения квалификации для врачей-неврологов, обучающихся на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Получен патент «Способ лечения эпизодической мигрени» (РОСПАТЕНТ) № 2021129857 - 2022 г.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

В исследовании приняли участие 70 пациентов с М и 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не страдающих М, заболеваниями органов дыхания и пищеварения и другой тяжелой соматической патологией. Пациенты разделились на 2 основные группы –ХМ и ЭМ. Демографические и клинические данные представлены в таблице 1. Все пациенты обследовались вне приступа М. В анамнезе у всех пациентов использование комбинированной терапии НПВП и триптанами без достаточной эффективности.

Критерии включения пациентов в исследование: М с или без ауры (по МКГБ -3); 18-65 лет на момент включения; способность и готовность выполнять процедуры исследования на всем его протяжении; наличие письменного информированного согласия пациента; возможность пациента участвовать в исследовании и анкетировании.

Критерии невключения в исследование: любые другие головные боли; прием официально рекомендованной профилактической терапии М в настоящее время или в анамнезе; беременность и лактация; органическая патология головного мозга; острые или обострения хронических заболевания ЖКТ и/или верхних дыхательных путей (ВДП); заболевания зубов, полости рта; травмы и операции головы и шеи в анамнезе; онкологические, психические и другие заболевания, которые по мнению исследователя могли помешать исследованию.

Критерии исключения из исследования: неспособность пациента выполнять требования протокола или отказ от дальнейшего участия в исследовании; развитие неврологического и/или другого заболевания; наступление беременности.

Методы исследования

Проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни (с акцентом на заболевания ВДП и ЖКТ), применяемой терапии, общий клинический и неврологический осмотр, анкетная оценка:

- дневник головной боли (ДГБ) [Eigenbrodt A.K., 2021], включающий показатели: длительности и интенсивности боли, наличие зрительной ауры, локализацию (с одной/двух сторон) и характер (пульсирующая/сжимающая) боли, влияние физической нагрузки, наличие тошноты, рвоты, фото- и фонофобии, возможную причину боли, время и доза принятых препаратов;

- визуальная аналоговая шкала интенсивности боли (ВАШ);

- шкала нетрудоспособности при мигрени (MIDAS-Migraine Disability Assessment) [Oikonomidi T., 2018];

- шкала симптомов ЖКТ (GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [Kulich K.R., 2008] включающая 15 пунктов объединенные в 5 шкал (в сумме максимум 90 баллов): Абдоминальная боль (0-12 б.); Рефлюкс-синдром (0-18 б.); Диарейный синдром (0-18 б.); Диспептический синдром (0-24 б.); Синдром запоров (0-18 б.).

- осмотр специалистов: гастроэнтеролога, отоларинголога, иммунолога и стоматолога;

- анализ анамнестических данных по историям болезни;

- микробиологическое обследование мазка с задней стенки ротоглотки и слюны с последующим применением метода масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) для анализа качественного и количественного состава микробиоты; определялся уровень 57 микроорганизмов, включая вирусы и грибы (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной Службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) [Осипов, Г.А. 2013]; показатели сравнивались с нормативными значениями (повышение более чем в 2 раза считалось значимым отклонением от нормы) и с собственной группой нормы (15 чел).

- иммуноферментный анализ (ИФА) крови с определением в сыворотке крови содержания специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам часто употребляемых продуктов (оценка пищевой непереносимости или пищевой аллергии замедленного типа) [Geiselman J.F., 2019]

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных процедур и дополнительных пакетов среды программирования R (2021) [R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022]. Проведены расчеты статистических показателей: средних значений каждого показателя (10^5 клеток на 1 грамм образца) и среднего квадратичного отклонения (σ) в группе лиц с М и контрольной группе. Оценка статистической значимости различий между основной и контрольной группами проводилась с использованием критериев χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и непараметрических критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Для анализа корреляций между показателями применяли критерий Спирмена. Результаты тестов считались статистически значимыми, а различия между группами достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Основные характеристики пациентов

В исследование включено 70 пациентов с М: 10 мужчин и 60 женщин, 21-56 лет (средний возраст $39 \pm 8,3$ лет), М без ауры наблюдалась у 52 пациентов, М с аурой - у 18 пациентов; ЭМ – у 54, ХМ – у 16. Длительность заболевания 15-25 лет. В группу ЭМ было включено (54 пациента - 9 мужчин и 45 женщин), в группу ХМ включались (16 пациентов - 1 мужчина и 15 женщин). Все клинико-демографические характеристики приведены в Таблице 1.

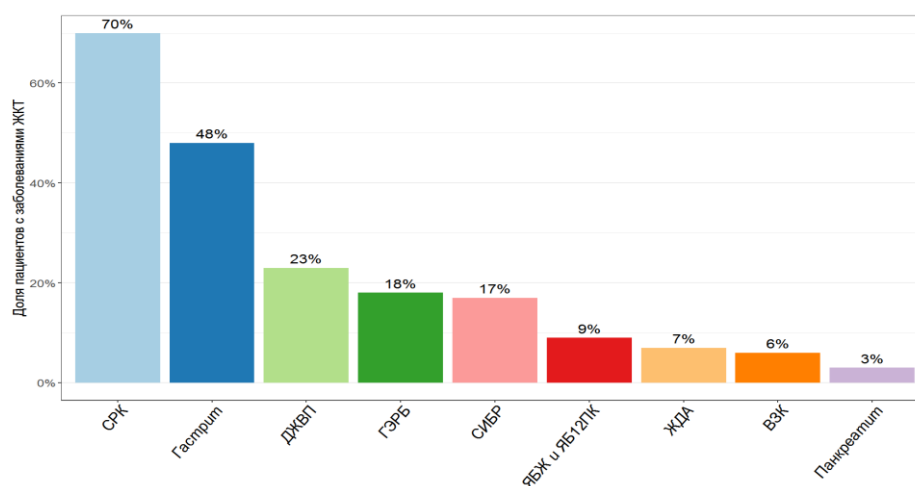
Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭМ и ХМ

среднее значение \pm ср.кв.отк	ЭМ	ХМ	ОБЩАЯ
Пол	9 муж и 45 жен	1 муж и 15 жен	10 муж и 60 жен
Длительность М, лет	$18,1 \pm 10,7$	$23,1 \pm 13,1$	$19,2 \pm 11,4$
Наличие ауры, чел	Без ауры - 40, с аурой - 14	Без ауры - 12, с аурой - 4	Без ауры - 52, с аурой - 18
Вид М, чел	54	16	70
Возраст пациентов годы	$38,2 \pm 8,2$	$41 \pm 9,2$	$39 \pm 8,3$
Возраст начала М	$20,5 \pm 9,8$	$19,7 \pm 12,1$	$20,3 \pm 10,3$
ДГБ: число дней М в месяц	$6,63 \pm 3,4$	$17,4 \pm 4,1$	$9,1 \pm 5,8$
Количество доз препаратов, купирующих приступ	$7,4 \pm 5,2$	$18,4 \pm 7,0$	$9,9 \pm 7,3$
ВАШ	$8,8 \pm 1,6$	$9,6 \pm 0,96$	$8,96 \pm 1,5$
MIDAS сумма баллов	$41,3 \pm 31,6$	$61,8 \pm 20,5$	$46 \pm 30,5$

2. Коморбидные заболевания ВДП и ЖКТ у лиц с мигренью

У всех пациентов с М обнаружены коморбидные хронические заболевания ВДП и ЖКТ. Хронические заболевания ВДП у 57% пациентов (40 человек) были отмечены в анамнезе (по заключению отоларинголога) и у 43% пациентов (30 человек) они были впервые выявлены при осмотре в нашем исследовании. Частота встречаемости синуситов (48%), оказалась самой высокой, фарингиты встречались у 43% и тонзиллиты у 25% в нашей выборке лиц с М. Причем, у 14 % человек наблюдалось сочетание этих заболеваний. Среди хронических заболеваний ЖКТ наиболее часто в анамнезе наших пациентов с М встречался синдром раздраженного кишечника (СРК) и хронический гастрит, у 70 и 48 % соответственно. На рисунке 1 также учтена железодефицитная анемия (ЖДА), поскольку причиной ее возникновения может являться патология ЖКТ, ведущая к нарушению всасывания железа в ЖКТ.

По данным шкалы GSRS (таблица 2) у 97 % пациентов с М отмечались ЖКТ симптомы от легкой до умеренной степени выраженности, чаще всего отмечались симптомы диспепсии (87%), и они имели наибольшую выраженность, относительно других симптомов ЖКТ дисфункции. Это соответствует данным о крайне частой встречаемости СРК и другой ЖКТ патологии, полученным из анамнеза пациентов (рисунок 1). Однако, и другие симптомы встречались более чем у половины пациентов: в таблице 2 представлен % встречаемости каждого ЖКТ синдрома в группе пациентов с М и интенсивность симптомов по шкале GSRS (значения шкал нормированы на число вопросов анкеты).



СРК - синдром раздраженного кишечника, ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей, ГЭРБ-гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, СИБР- синдром избыточного бактериального роста, ЯБЖ и ЯБ12ПК- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ЖДА-железодефицитная анемия, ВЗК- воспалительные заболевания кишечника.

Рисунок 1 – Коморбидные хронические заболевания ЖКТ у пациентов с мигренью (% пациентов из 70 человек)

Таблица 2 - Оценка по шкале GSRS у пациентов с мигренью

Опросник GSRS	Пациенты % (чел.)	Нормированное среднее значение (баллы)
Абдоминальная боль	73% (51)	2,3
Рефлюкс-синдром	75% (53)	2,4
Диарейный синдром	69% (48)	2,9
Диспепсический синдром	87% (61)	3,5
Синдром запора	70% (49)	2,6
Общая оценка	97% (68)	2,8

Проведенный нами корреляционный анализ зависимости тяжести и частоты головных болей по шкалам MIDAS, ВАШ и дневнику головной боли от наличия у пациентов заболеваний ЖКТ и ВДП не выявил четкой прямой или обратной взаимосвязи.

3. Исследование микробиома лиц с мигренью

3.1. Анализ микробиома ротоглотки у лиц с мигренью и сравнение с нормой

У пациентов с М выявлены маркеры как транзиторных (в норме отсутствующих микроорганизмов, содержание маркеров которых в контрольной группе равно нулю), так и резидентных (условно-патогенных) микроорганизмов (значимым считалось двухкратное превышение нормальной концентрации). В таблице 3 представлены абсолютные значения количества клеток микробиоты ротоглотки у лиц с М и контрольной группы – приведены только достоверно отличающиеся по количеству микроорганизмы. В частности, в ротоглотке пациентов с М выявлены следующие достоверные ($p < 0,05$) относительно нормы изменения микрофлоры:

а) повышение содержания маркеров резидентных (условно-патогенных) микроорганизмов свойственных для хронических заболеваний носоглотки (указан % пациентов с более чем двухкратным повышением маркеров):

- *Staphylococcus aureus* - у 92% и *Staphylococcus epidermidis* - у 54% пациентов,
- *Streptococcus spp.* - у 61%, *Streptococcus mutans* - у 54% пациентов;

б) появление маркеров транзиторных микроорганизмов в норме отсутствующих, характерных для кишечной микрофлоры:

- клостридии – *Cl. difficile* – у 58% пациентов, *Cl. spp.* (группа *C. tetani*) – у 41%, *Cl. perfringens* – у 42%, *Cl. propionicum* – у 25%, *Cl. histolyticum/Str. Pneumonia* – у 23%, *Cl. ramosum* – у 23% пациентов;

- грамм-отрицательные палочки - *Kingella spp.* у 63% и *Porphyromonas spp.* - у 28%;
- энтеробактерии – *Helicobacter pylori* – у 34% пациентов;

- анаэробы – *Blautia coccoides* – у 77%, *Peptostreptococcus anaerobius 18623* - у 41%, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* – у 37% пациентов;

г) появление вирусных маркеров:

- цитомегаловируса у 38%,
- группы герпеса у 31%,
- вируса Эпштейна-Барр у 13 % пациентов;

д) достоверное снижение содержания нормальной флоры: *Bifidobacterium spp.*- у 32% и *Lactobacillus spp.* - у 7% пациентов (% пациентов с более чем двукратным снижением маркеров).

Таблица 3 – Достоверные различия в составе микробиоты ротоглотки пациентов с мигренью и контрольной группы испытуемых

Виды микроорганизмов	Название микроорганизма, 10 ⁵ клеток/грамм	Среднее значение ± σ*, p<0,05 для всех пар	
		Контроль (n=15)	Пациенты (n=70)
Кокки	<i>Enterococcus spp.</i>	0	41,39±62,92
	<i>Streptococcus spp.</i>	45,4±38,2	317,33±488,5
	<i>Streptococcus mutans</i>	114,4±92,1	319,56±299,75
	<i>Staphylococcus aureus</i>	30,5±23,3	291,37±245,23
Анаэробы	<i>Bifidobacterium spp.**</i>	225,3±132,1	315,67±372,95
	<i>Blautia coccoides</i>	0	67,1±82,7
	<i>Cl. spp.</i>	350,4±243,2	766,79±1082,56
	<i>Cl. difficile</i>	0	24,74±38,91
	<i>Cl. Hystolyticum</i>	50,4±41,5	154,77±408,58
	<i>Cl. perfringens</i>	84,5±74,1	459,6±791,24
	<i>Cl. propionicum</i>	94,4±81,3	159,53±255,75
	<i>Fusobacterium spp.</i>	18,4±43,2	38,93±57,7
	<i>Lactobacillus spp.**</i>	659±541,3	1467,56±1005,34
	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	378,3±660,8	905,47±1093,31
	<i>Propionibacterium acnes</i>	44,2±63,4	117,91±242,16
Энтеробактерии	<i>Helicobacter pylori</i>	15±19,1	32,63±69,65
Грамотрицательные палочки	<i>Kingella spp.</i>	0	55,99±161,14
	<i>Porphyromonas spp.</i>	0	3,79±8,44
Вирусы	<i>Herpes spp.</i>	0	4,47±10,9
	Цитомегаловирус	0	14,96±74,93
	Эпштейна-Барр вирус	0	6,53±13,02

*σ – среднее квадратичное отклонение, ** - нормальная флора ротоглотки

3.2. Анализ микробиома слюны у лиц с мигренью и сравнение с нормой

У всех лиц с М в слюне выявлены маркеры транзиторных, в норме отсутствующих микроорганизмов и резидентных условно-патогенных микроорганизмов (приведен % пациентов с более чем двухкратным отклонением содержания микроорганизмов от нормы):

а) повышение содержания маркеров резидентных (условно-патогенных) микроорганизмов – кокков, свойственных для хронических заболеваний носоглотки: *Enterococcus spp.* – у 85% пациентов, *Staphylococcus aureus* - у 77% и *Staphylococcus epidermidis* - у 27%, *Streptococcus spp.* - у 40%;

б) появление маркеров транзиторных микроорганизмов в норме отсутствующих, характерных для кишечной микрофлоры: анаэробных *Blautia coccoides* - у 85%, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* - у 62%, *Peptostreptococcus anaerobius 18623* - у 55%, *Bacteroides fragilis* - у 48% пациентов; анаэробных пропионобактерий *Propionibacterium acnes* – у 40%, *Propionibacterium freudenreichii* – у 38%, *Propionibacterium jensenii* – у 30% пациентов; анаэробных клостридий – *Cl.difficile* – у 35% пациентов, *Cl.hystolyticum/Str. Pneumonia* – у 32%, *Cl.perfringens* – у 15%, *Cl.propionicum* – у 38%, *Cl. ramosum* – у 45% пациентов; грамм-отрицательные палочки - *Kingella spp.* у 37% и *Porphyromonas spp.* - у 47% пациентов;

с) появление вирусных маркеров: группы герпеса у 30%, цитомегаловируса у 27%, вируса Эпштейна-Барр – у 8 % пациентов.

д) понижение содержания грибов *Aspergillus spp.*

Снижения содержания нормальной флоры у большинства пациентов не отмечалось: *Bifidobacterium spp.* среднее по группе $328,5 \pm 258,8$ при норме $225 \text{ клеток} \times 10^5$ и *Lactobacillus spp.* среднее по группе $1188,92 \pm 859,16$ при норме $659 \text{ клеток} \times 10^5$.

Проведенный нами корреляционный анализ зависимости тяжести и частоты головных болей по шкалам MIDAS, ВАШ и дневнику головной боли от состава микробиоты слюны лиц с М не выявил достоверных взаимосвязей.

3.3. Сравнительный анализ микробиома ротоглотки и слюны у пациентов с мигренью

Сравнительный анализ микробиома показал значимое снижение в слюне по сравнению с ротоглоткой концентрации:

- кокковой флоры *Enterococcus spp.* ($24,38 \pm 41,24$ и $38,32 \pm 52,15$; $p=0,005$), *Streptococcus mutans* ($182,28 \pm 193,1$ и $337,28 \pm 320,88$; $p=0,003$), *Staphylococcus aureus* ($179,33 \pm 195,54$ и $288,37 \pm 241,33$; $p=0,001$);

- анаэробных бактерий *Clostridium difficile* ($19,08 \pm 59,89$ и $22,97 \pm 30,19$; $p=0,007$) и *Clostridium perfringens* ($180,67 \pm 659,01$ и $509,25 \pm 841,99$; $P=0,001$);

- энтеробактерии *Helicobacter pylori* ($8,2 \pm 29,29$ и $28,65 \pm 71,25$; $p < 0,001$);
- грамотрицательных палочек *Kingella spp.* ($28,22 \pm 59,04$ и $42,73 \pm 112,14$; $p = 0,009$);
- грибов *Aspergillus spp.* ($102,85 \pm 245,72$ и $152,47 \pm 431,64$; $p = 0,03$);
- вируса Эпштейн-Барр ($3,7 \pm 10,36$ и $7,3 \pm 14,12$; $p = 0,024$).

В слюне была значительно повышена в сравнении с ротоглоткой концентрация:

- *Staphylococcus epidermidis* ($62,8 \pm 286,09$ и $38,22 \pm 90,04$; $p = 0,007$);
- анаэробных *Clostridium ramosum* ($2293,33 \pm 2025,15$ и $1201,17 \pm 1179,1$; $p < 0,001$) и *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* ($68,17 \pm 69,52$ и $32,88 \pm 44,96$; $p < 0,001$);
- грамотрицательных палочек *Porphyromonas spp.* ($9,8 \pm 17$ и $2,92 \pm 6,16$; $p = 0,002$).

Не обнаружено значимых различий в концентрации нормальной флоры, вирусов группы герпеса и цитомегаловирусов.

Таким образом, в целом, значимых изменений микробиома в слюне оказалось меньше, чем в ротоглотке.

3.4. Определение взаимосвязи частоты и выраженности головной боли с составом микробиоты ротоглотки

Проведенный нами корреляционный анализ зависимости тяжести и частоты головных болей по шкалам MIDAS, ВАШ и дневнику головной боли от состава микробиома ротоглотки лиц с М и от наличия у них заболеваний ЖКТ и ВДП не выявил четкой прямой или обратной взаимосвязи. Была найдена только прямая связь между общей оценкой по шкале GSRS и концентрацией в ротоглотке микроорганизмов, характерных для ЖКТ патологии: *Blautia coccoides* ($\rho = 0,3$ $p\text{-value} = 0,01$), *Propionibacterium acnes* ($\rho = 0,27$ $p\text{-value} = 0,03$), *Helicobacter pylori* ($\rho = 0,25$ $p\text{-value} = 0,04$). Что свидетельствует о влиянии ЖКТ патологии на микробиом ротоглотки.

Таким образом, мы не обнаружили явной связи характеристик М с составом микробиома ротоглотки, но получили его изменения у всех пациентов, которые соответствовали наличию коморбидной патологии ЖКТ и ВДП.

4. Пищевая аллергия и мигрень

4.1. Определение титров специфических антител IgG4 к основным панелям продуктов

Практически у всех обследованных пациентов с мигренью обнаружены повышенные титры специфических антител IgG4 к коровьему молоку (лактоза), пшеничной муке (глютен), белку и желтку куриного яйца, перепелиному яйцу, говядине, картофелю, сладкому перцу и кофе (рисунок 2).

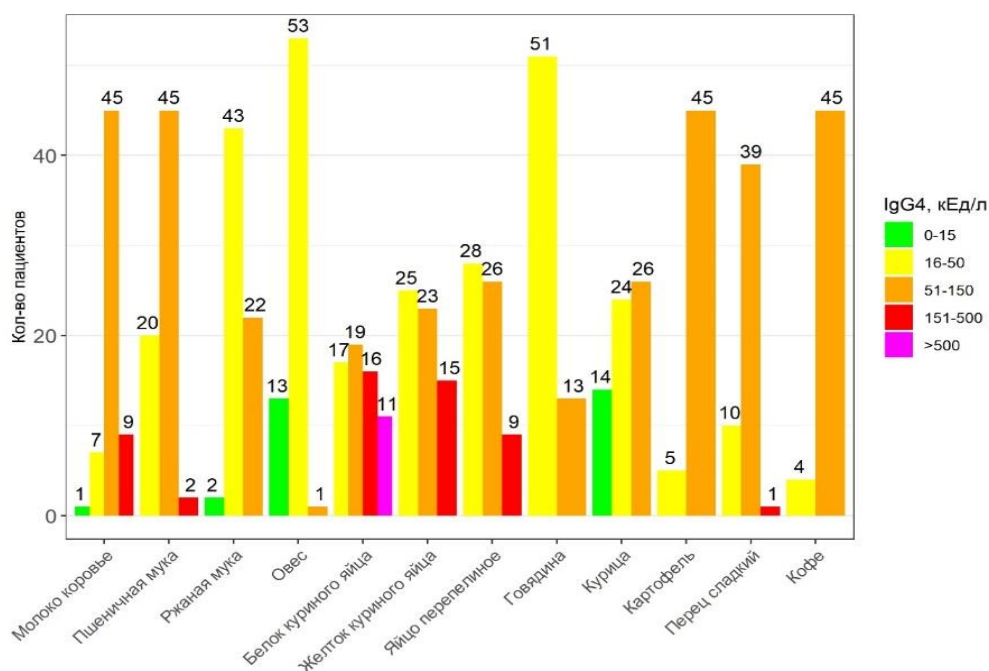


Рисунок 2 – Титры специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам, наиболее часто употребляемых продуктов у пациентов с мигренью

У 50% (35) пациентов уровни IgG4 превышали 150 кЕд/л, т.е. определялось выраженное повышение минимум по 1 аллергену: белок куриного яйца – 43%, желток куриного яйца – 24%, коровьего молока – 15% пациентов, яйцо перепелиное – 14%, пшеничная мука – 3%, перец сладкий – 2% пациентов. У 26% пациентов (18 человек) наблюдалось максимальное повышение титров IgG4 (более 150 кЕд/л) сразу к нескольким пищевым аллергенам (у всех одним из аллергенов был белок куриного яйца): к двум аллергенам – у 9 человек, к трем аллергенам – у 7 человек, к четырем аллергенам – у 1 человек, к пяти аллергенам – у 1 человека.

4.2. Определение взаимосвязи частоты и выраженности головной боли с титрами специфических антител IgG4 к исследуемым продуктам

Корреляционный анализ общей группы пациентов не показал взаимосвязи между титрами IgG4 к продуктам и частотой и выраженностью М по дневнику головной боли, ВАШ и MIDAS, однако у пациентов с ХМ (15 человек) была найдена достоверная прямая корреляция между баллами шкалы ВАШ (в момент приступа) и титрами специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки ($p < 0,05$, коэф. кор=0,7).

5. Определение взаимосвязи IgG4 к пищевым аллергенам с патогенными маркерами микробиоты ротоглотки

Корреляционный анализ титров специфических IgG4 на пищевые аллергены с маркерами микробиоты ротоглотки показал достоверные взаимосвязи с рядом патогенных и условно

патогенных микроорганизмов, отраженные в таблице 4. Необходимо подчеркнуть, что повышение титров специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки (прямо коррелирующие с повышением баллов ВАШ у пациентов с ХМ) прямо зависело от повышения концентрации патологических вирусов *Herpes spp.*, *Epstein-Barr* и *Cytomegalovirus*, *микроскопическими грибами* и *кампестеролом*, кроме того, наблюдалась отрицательная зависимость с концентрацией *плазмалогенов* и патогенных бактерий *Blautia coccoides*, *Clostridium perfringens* и *Streptococcus mutans*.

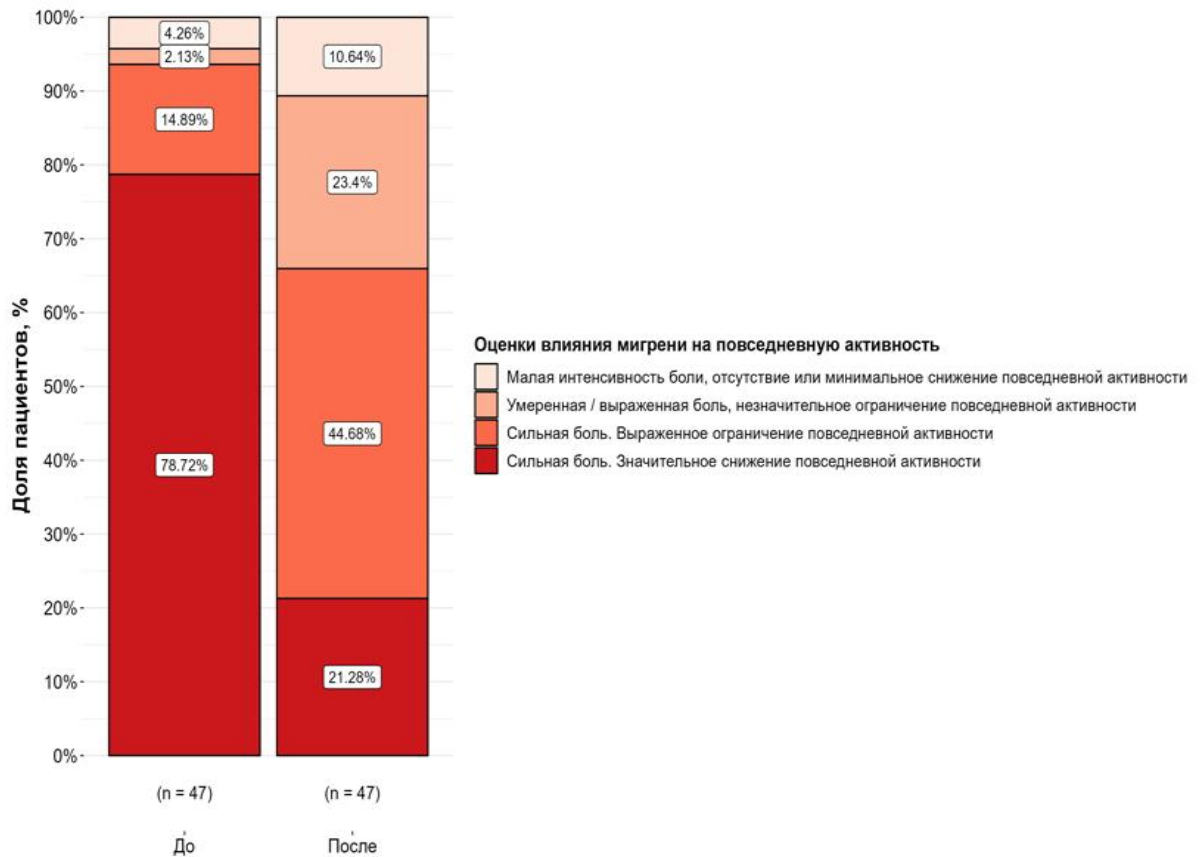
Таблица 4 - Взаимосвязь титров IgG4 на аллергены исследуемых продуктов с патогенной микробиотой ротоглотки при мигрени

Титры IgG4 к аллергенам (кЕд/л)	Микроорганизмы (10^5 клеток/грамм)	Коэф.корреляции Спирмена r-S (p)
Молока коровьего	<i>Cl. Hystolyticum/Str. Pneumonia</i> <i>Cl. perfringens</i> <i>Cl. Ramosum</i> <i>плазмалогены</i>	0,36 (0,004) -0,35 (0,006) 0,31 (0,02) -0,36 (0,005)
Пшеничной муки	<i>Blautia coccoides</i> <i>Cl. Perfringens</i> <i>Streptococcus Mutans</i> <i>Herpes_spp.</i> <i>Epstein-Barr</i> <i>микроскопические грибы, кампестерол</i> <i>плазмалогены</i>	-0,44 (<0,001) -0,26 (0,04) -0,28 (0,04) 0,26 (0,03) 0,40 (<0,001) 0,37 (<0,001) -0,46 (<0,001)
Ржаной муки	<i>Cl. spp. (группа C. tetani)</i>	-0,46 (<0,001)
Овса	<i>Propionibacterium acnes</i>	-0,28 (0,02)
Белка куриного яйца	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Herpes spp.</i>	-0,25 (0,05) -0,27 (0,04)
Курицы	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Helicobacter pylori</i>	-0,25 (0,05) 0,26 (0,04)
Картофеля	<i>Cl. difficile</i>	-0,28 (0,05)
Перца сладкого	<i>Cl. perfringens</i>	-0,28 (0,05)

Таким образом, обнаружена зависимость микробиотического состава ротоглотки (патогенных и условно патогенных микроорганизмов, включая вирусы и грибы) от повышения титров специфических IgG4 на ряд пищевых продуктов. В том числе повышение титров специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки было прямо связано с повышением концентрации ряда патогенных бактерий, вирусов и грибов, и, в то же время, прямо коррелировало с интенсивностью боли у пациентов с ХМ.

6. Комплексная терапия мигрени

Лечение проведено 39 пациентам с М: 34 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 21 до 56 лет,



средний возраст $40,1 \pm 8,4$ года. Характеристики общей группы терапии и групп ЭМ и ХМ отражены в таблице 5.

Комплексная терапия назначалась как дополнительная к основному лечению, купирующему приступы М, которое во время исследования не менялось.

В зависимости от действия терапии пациенты делились на респондеров - с уменьшением количества приступов на $\geq 50\%$ по дневнику ГБ и не респондеров. Респондерами стали 30 пациентов (77%), в среднем снижение числа дней ГБ на $7,2 \pm 3,9$ дня в мес. (на 73%); не респондерами - 9 пациентов (23%), в среднем снижение дней ГБ на $2 \pm 2,3$ дня в месяц т.е. на 23%.

Через 30 дней от начала комплексной терапии в общей группе пациентов отмечалось достоверное улучшение показателей головной боли (таблица 5): число дней головной боли (по дневнику) сократилась у 92% (36 чел.); интенсивность (по ВАШ) уменьшилась у 95%, причем у 51% пациентов боль прошла полностью; кратность приёма (количество принимаемых доз обезболивающих) препаратов снизилась у 95% (37 человек); уменьшение суммарного показателя MIDAS, т.е. повышение качества жизни отметили 92% (рисунок 3 – 36 человек). Кроме того, у 95% (37 человек) выявлялось достоверное снижение суммарного показателя GSRS (таблица 5), на терапию откликнулись все симптомы ЖКТ дисфункции, выраженность каждого симптома уменьшилась более чем на 40%. При анализе микробиома ротоглотки обнаружилось,

что на фоне терапии количество *бифидобактерий* (*Bifidobacterium spp.*) увеличилось в два раза с $145,71 \pm 167,81$ до $305,57 \pm 103,35$ (10^5 клеток/грамм).

При отдельном анализе группы пациентов с ХМ на фоне терапии также обнаружили достоверное улучшение показателей головной боли: длительности, интенсивности ГБ, кратности приема препаратов и суммарного показателя MIDAS и ЖКТ дисфункции (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей М и показателей состояния ЖКТ (GSRS в общей группе (n=39) и группе хронической мигрени (n=8) на фоне проводимой комплексной терапии

Показатель	Общая группа М±σ		Группа ХМ М±σ	
	До лечения	После	До лечения	После
Число дней с М	9,18±4,80	3,18±2,06***	16,38±2,56	4,38±2,26***
Интенсивность ГБ по ВАШ	9,18±1,43	2,28±2,78***	9,62±1,06	1,38±2,20***
Кратность приема препаратов	9,56±6,12	2,92±2,67***	15±2,67	4±1,69***
Качество жизни MIDAS	39,0±22,0	15,7±10,6***	57,50±18,19	17,25±13,35**
Абдоминальная боль	5,08±3,39	2,74±1,23***	4,88±3,14	2,12±0,35*
Рефлюкс-синдром	6,46±4,25	3,51±1,34***	7,12±4,55	3,62±1,06
Диарейный синдром	9,77±6,41	4,67±2,96***	9,75±6,71	3,88±0,99
Диспепсический синдром	13,40±7,69	6,64±3,26***	15,62±8,7	6,25±2,6*
Синдром запора	6,90±5,60	2,85±1,87***	8,88±8,18	2,50±1,77*
Сумма баллов	41,50±20,0	20,54±7,51***	45,88±17,54	19,00±2,88**

М±σ – среднее ±стандартное отклонение; р* < 0,05; р** < 0,01; р*** < 0,001- парный тест Уилкоксона, статистическая значимость

Рисунок 3 – Динамика показателя качества жизни по шкале MIDAS на фоне терапии: доля пациентов с улучшением показателя

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с М обнаружены коморбидные заболевания ВДП и ЖКТ;
2. Анализ микробиома ротоглотки методом МСММ показал изменения у всех пациентов с М, которые включали: достоверное снижение содержания нормальной микрофлоры – *бифидобактерий*, и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ;
3. Для лиц с М характерно наличие ПА замедленного типа, а именно повышение специфических IgG4 на часто употребляемые продукты: пищевые аллергены коровьего молока (лактоза), пшеничной муки (глютен), белку и желтку куриного и перепелиного яйца, говядины, картофеля, сладкого перца и кофе;

4. У пациентов с ХМ найдена достоверная прямая взаимосвязь между интенсивностью головных болей и повышенными титрами специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки (коэф. корр=0,7);

5. У пациентов с М выявлена прямая зависимость увеличения титров IgG4 к аллергенам пшеничной муки и повышения концентрации вирусов *Herpes spp.*, *Epstein-Barr* и *микроскопических грибов*.

6. Показано достоверное улучшение параметров ГБ (числа дней и интенсивности ГБ, кратности приема препаратов и суммарного показателя MIDAS) и ЖКТ дисфункции у пациентов с М (в том числе ХМ) на фоне индивидуально подобранной комплексной терапии, включающей ЭД и нормализацию микробиома ЖКТ и ВДП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется всем лицам с М проводить тестирование пищевой чувствительности IgG4 (метод ИФА) для выявления ПА замедленного типа и назначения соответствующей элиминационной заместительной диеты;

2. Рекомендуется всем лицам с М проводить МСММ на выявление дисбиоза ротоглотки с целью коррекции;

3. Рекомендуется назначение индивидуальных протоколов питания с учетом результатов анализов на IgG4 и выявления дисбиоза ЖКТ.

4. Ведение дневников питания пациентами с М поможет идентифицировать и лучше понимать пищевые триггеры.

5. При обнаружении дисбиотической микробиоты ротоглотки у пациентов с М со сниженным уровнем полезных микробов, таких как *лактобактерии* или *бифидобактерии*, разработать план лечения, включающий пробиотики, пребиотики и диетические модификации для восстановления баланса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Найдёнова, И.Л.** Комплексный междисциплинарный подход к проблеме головной боли. Новые звенья этиопатогенеза при мигрени, головной боли напряжения / И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов, Е.Г. Филатова, А.А. Пилипович // Медицинский алфавит. Тезисы молодых ученых, представленные к XV Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (28 февраля — 2 марта 2019 г., г. Москва) – 2019 г. –Т.1.– №2. – Неврология и психиатрия. – С.68

2. **Найдёнова, И.Л.** Оценка новых звеньев патогенеза при мигрени / И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов, Е.Г. Филатова, А.А. Пилипович // Медицинский алфавит. Тезисы молодых ученых, представленные к XVI Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (27 февраля–29 февраля 2020 г., г. Москва) – 2020 г. – Т.1. – №1. – Неврология и психиатрия. – С.47

3. **Найдёнова, И.Л.** Мигрень и микробиом ротоглотки / И. Л. Найдёнова, А. В. Симонова, А. Б. Данилов, А. А. Пилипович // Медицинский алфавит. Тезисы молодых ученых, представленные к XVIII Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва) – 2022. – Т. 1. – № 1. – Неврология и психиатрия. – С. 74.

4. **Найдёнова, И.Л.** Патент № RU 2 781 099 C1 Российская Федерация, МПК G01N33/53 (2006.01); G01N33/68. (2006.01). Способ лечения эпизодической мигрени: № 2021129857: заявл. 13.10.2021: опубл. 05.10.2022 / Найдёнова И. Л., Симонова А. В., Данилов А. Б. // Patents.Google: официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2781099C1/ru>.

5. **Naidenova, I.L.** New approaches to the study of the etiology and pathogenesis of migraine and patient management. The Importance of the throat microbiota. / I.L. Naidenova, A.V. Danilov, A. V. Simonova, E.G. Filatova, I.A. Pavlovsky, O.V. Bystrova; edited by Tsinslerling V.A. Springer Verlag, Chapt. 20 (20.4), 2022.– 335-339 p. – ISBN 978-3-030-96260-9.

6. **Найдёнова, И.Л.** Состояние микробиома ротоглотки у пациентов с мигренью /И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов, Е.Г. Филатова, А.А. Пилипович // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.** – 2023. – Т.123. – №2. – С.112-119. [Scopus, PubMed].

7. **Найдёнова, И.Л.** Роль пищевой аллергии как провоцирующего фактора мигрени /И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов, Е.Г. Филатова, А.А. Пилипович // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.** – 2023. – Т.123. – №8. – С. 56-61. [Scopus, PubMed].

8. **Найдёнова, И.Л.** Сравнительная оценка микробиоценоза слюны и ротоглотки у пациентов с мигренью / И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов, Е.Г. Филатова, А.А. Пилипович // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.** – 2024. – Т.124. – №4. – С. 55-62. [Scopus, PubMed].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли

ВДП – верхние дыхательные пути

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГБ – головная боль

ДГБ – Дневник головной боли

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммунофлюоресцентный анализ

МСММ – масспектрометрия

МКГБ-3 – Международная классификация головной боли 3-го пересмотра

М – мигрень

ПА – пищевая аллергия

ХМ – хроническая мигрень

ЭД – элиминационная диета

ЭМ – эпизодическая мигрень

Сl. – Clostridium

GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale (шкала симптомов ЖКТ)

IgG4 – иммуноглобулин типа G4

MIDAS – Migraine Disability Assessment